Manualul lui Wilson şi Gis void de

Farmaceutică organică
medicinală

ChemisfrV|p!|!|

Ediţia a XII-a

John M. Beale, Jr. John H. Block

* Wolters Kluwer I Lippincott

Williams şi Wilkins

a lui Wilson şi Gisvold

Manual de

CHIMIE MEDICINALA
SI FARMACEUTICA
ORGANICA

EDIŢIA A XII-A

Editat de

John M. Beale, Jr., PhD

Profesor asociat de chimie medicinală
Divizia de ştiinţe de bază şi farmaceutice
St. Louis College of Pharmacy
Saint Louis, Missouri

•

John H. Block, PhD, RPh

Profesor emerit,
Departamentul de Chimie Medicinală de Ştiinţe Farmaceutice
Colegiul de Farmacie
Universitatea de Stat din Oregon
Corvallis, Oregon

£■_! Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins

Sănătate

Philadelphia • Baltimore • New York • Londra Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

Editor: David B. Troy

Manager de produs: Meredith L. Brittain

Manager de vânzător: Kevin Johnson

Designer: Holly McLaughlin

Compozitor: Absolute Service, Inc./Maryland Composition

Ediţia a XII-a

Copyright © 2011 de către Lippincott Williams & Wilkins, o afacere Wolters Kluwer.

Prima ediţie, 1949 Ediţia a doua, 1954 Ediţia a treia, 1956 Ediţia a patra, 1962

351 West Camden Street

Baltimore, MD 21201

Ediţia a cincea, 1966

Ediţia a şasea, 1971 Ediţia a şaptea, 1977

Ediţia a opta, 1982

530 Strada Nucilor

Philadelphia, PA 19106

Ediţia a IX-a, 1991

Ediţia a zecea, 1998

Ediţia a unsprezecea, 2004

Tipărit în Republica Populară Chineză

Toate drepturile rezervate. Această carte este protejată de drepturi de autor. Nicio parte a acestei cărţi nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nicio formă sau prin orice mijloc, inclusiv ca fotocopii sau scanate sau alte copii electronice, sau utilizată de orice sistem de

stocare şi recuperare a informaţiilor fără permisiunea scrisă a proprietarului drepturilor de autor, cu excepţia citatelor scurte încorporate în articole şi recenzii critice. Materialele care apar în această carte, pregătite de persoane fizice ca parte a îndatoririlor lor oficiale în calitate de angajaţi ai guvernului SUA, nu sunt acoperite de drepturile de autor menţionate mai sus. Pentru a solicita permisiunea, vă rugăm să contactaţi Lippincott Williams & Wilkins la 530 Walnut Street, Philadelphia, PA 19106, prin e-mail la permissions@lww.com sau prin site-ul Web la http://www.lww.com (produse şi servicii).

987654321

Datele de catalogare în publicaţie ale Bibliotecii Congresului

Manualul lui Wilson şi Gisvold de chimie organică medicinală şi farmaceutică. — Ed. a XII-a. / editat de John M. Beale, Jr., John H. Block.

p. ; cm.

Include referinţe bibliografice şi index.

ISBN 978-0-7817-7929-6

1. Chimie farmaceutică. 2. Chimie, Organic. I. Wilson, Charles Owens, 1911- II. Beale, John Marlowe. III. Block, Ioan H. IV. Titlu: Manual de chimie organică medicinală şi farmaceutică.

[DNLM: 1. Chimie, Farmaceutică. 2. Chimie, Organic. QV 744 W754 2011]

RS403.T43 2011

615'.19—dc22

2009043714

DISCLAIMER

S-a avut grijă pentru a confirma acurateţea informaţiilor prezente şi pentru a descrie practicile general acceptate. Cu toate acestea, autorii, editorii şi editorul nu sunt responsabili pentru erori sau omisiuni sau pentru orice consecinţă din aplicarea informaţiilor din această carte şi nu oferă nicio garanţie, expresă sau implicită, cu privire la actualitatea, caracterul complet sau acurateţea conţinutului publicaţiei. Aplicarea acestor informaţii într-o situaţie particulară rămâne responsabilitatea profesională a practicianului; tratamentele clinice descrise şi recomandate pot să nu fie considerate recomandări absolute şi universale.

Autorii, editorii şi editorul au depus toate eforturile pentru a se asigura că selecţia şi dozajul medicamentului menţionate în acest text sunt în conformitate cu recomandările şi practicile curente la momentul publicării. Cu toate acestea, având în vedere cercetările în curs, modificările reglementărilor guvernamentale şi fluxul constant de informaţii referitoare la terapia medicamentoasă şi reacţiile la medicamente, cititorul este îndemnat să verifice

prospectul pentru fiecare medicament pentru orice modificare a indicaţiilor şi dozei şi pentru avertismente şi precauţii suplimentare. Acest lucru este deosebit de important atunci când agentul recomandat este un medicament nou sau utilizat rar.

Unele medicamente şi dispozitive medicale prezentate în această publicaţie au autorizaţia Food and Drug Administration (FDA) pentru utilizare limitată în medii de cercetare restricţionate. Este responsabilitatea furnizorului de asistenţă medicală să verifice statutul FDA al fiecărui medicament sau dispozitiv planificat pentru utilizare în practica lor clinică.

Pentru a achiziţiona copii suplimentare ale acestei cărţi, sunaţi departamentul nostru de asistenţă pentru clienţi la (800) 638-3030 sau comenzi prin fax la (301) 223-2320. Clienţii internaţionali trebuie să sune (301) 223-2300.

Vizitaţi Lippincott Williams & Wilkins pe Internet: http://www.lww.com. Reprezentanţii serviciului pentru clienţi Lippincott Williams & Wilkins sunt disponibili între orele 8:30 şi 18:00, EST.

Cea de-a 12-a ediţie a Manualului de chimie organică, medicinală şi farmaceutică a lui Wilson şi Gisvold este dedicată memoriei lui Robert F. Doerge.

Robert F. Doerge

1915-2006

R

obert Doerge — farmacist, chimist medicinal şi educator — a experimentat Depresia şi a servit în Civilian Conservation Corp din Sheridan, AR. Dr. Doerge şi-a luat licenţa în farmacie în 1943 şi doctoratul în chimie farmaceutică, ambele de la Universitatea din Minnesota în 1949. Acesta din urmă a fost sub conducerea dr. Charles O. Wilson, care, împreună cu dr. Ole Gisvold, a început acest bine respectat manual de chimie medicinală. Dr. Doerge şi-a început cariera profesională ca profesor asistent la Universitatea din Texas-Austin School of Pharmacy înainte de a deveni chimist cercetător la fostul Smith Kline şi French Laboratories din Philadelphia. Începând din 1960, s-a întors în mediul academic ca profesor şi preşedinte al departamentului de chimie farmaceutică din Colegiul de Farmacie al Universităţii de Stat din Oregon. Înainte de a se pensiona ca profesor emerit în 1981, a fost asistent decan.

Publicaţiile iniţiale ale Dr. Doerge au fost pe tema sintezei anticonvulsivante. La Smith Kline şi French, munca sa a inclus publicaţii despre stabilitatea vitaminelor, iar la Universitatea de Stat din Oregon, lucrările sale s-au concentrat pe fenilindolizinele heterociclice. Dr. Doerge a fost un abstractator voluntar pentru Chemical Abstracts. În calitate de educator, dr. Doerge a fost autor de capitole din Manualul de chimie organică, medicinală şi farmaceutică a lui Wilson şi Gisvold, coeditor al ediţiilor a 6-a şi a 7-a şi editor al ediţiei a 8-a. Îndemânarea şi dedicarea sa în clasă au fost recunoscute de studenţi şi universitate cu mai multe premii didactice.

Cu siguranţă ne este dor de acest domn bun care a pus studenţii pe primul loc şi a avansat în predarea chimiei medicinale ca autor de capitole, coeditor şi editor al seriei de manuale Wilson şi Gisvold.

John H. Block

O PREFAȚĂ

Timp de 6 decenii, Manualul lui Wilson şi Gisvold de chimie organică, medicinală şi farmaceutică a fost un standard în literatura de chimie medicinală. Generaţii de studenţi şi profesori au depins de acest manual nu numai pentru cursurile de licenţă în chimie medicinală, ci şi ca supliment pentru studiile postuniversitare. Mai mult, studenţii din alte ştiinţe ale sănătăţii au găsit anumite capitole utile. Actualii editori şi autori au lucrat la ediţia a XII-a cu scopul de a continua tradiţia unui manual modern pentru studenţii de licenţă şi, de asemenea, pentru studenţii absolvenţi care au nevoie de o revizuire generală a chimiei medicinale. Deoarece capitolele includ un amestec de principii chimice şi farmacologice necesare pentru înţelegerea relaţiilor structură-activitate şi a mecanismelor moleculare ale acţiunii medicamentelor, cartea ar trebui să fie utilă în susţinerea cursurilor de chimie medicinală şi în completarea cursurilor de farmacologie.

O DESPRE EDIŢIA A XII-A

Cea de-a 12-a ediţie urmează paşii celei de-a 11-a ediţie, reflectând schimbările dinamice care au loc în chimia medicinală. Cu o cunoaştere sporită a procesului bolii şi identificarea paşilor cheie în procesul biochimic, capitolele au fost actualizate, extinse şi reorganizate. În acelaşi timp, pentru a eficientiza prezentarea conţinutului, unele subiecte au fost combinate în capitole existente. De exemplu, Capitolul 2, „Strategii de proiectare a medicamentelor", încorporează material din capitolele 2, 3 şi 28 ediţia a 11-a şi Capitolul 3, „Modificări metabolice ale medicamentelor şi compuşilor organici înrudiţi", include conţinutul din capitolul 5, ediţia a 11-a, „Prodroguri şi latentarea medicamentelor". În plus, odată cu noile medicamente care au intrat în armamentul farmaceutic de la publicarea celei de-a 11-a ediţii, acoperirea următoarelor subiecte a fost extinsă în ediţia a XII-a: agenţi de semnalizare

dopaminergică centrală (capitolul 13), anticonvulsivante (capitolul 14), tulburări legate de hormoni: afecţiuni nesteroidiene sau steroidiene. (Capitolul 21) şi Anestezice (Capitolul 22).

Caracteristicile noi ale celei de-a 12-a ediţii includ o prezentare generală a capitolului la începutul fiecărui capitol pentru a introduce materialul care va fi acoperit în capitol şi întrebări de revizuire la sfârşitul fiecărui capitol pentru a consolida conceptele învăţate în capitol (răspunsurile la aceste întrebări sunt disponibile pentru studenţi pe site-ul Web însoţitor al cărţii; vezi secţiunea următoare).

O RESURSE SUPLIMENTARE

Manualul lui Wilson şi Gisvold de chimie organică medicinală şi farmaceutică, ediţia a 12-a, include resurse suplimentare atât pentru instructori, cât şi pentru studenţi, care sunt disponibile pe site-ul Web însoţitor al cărţii la http://www.thePoint.lww.com/Beale12e.

Instructori

Instructorii adoptatori aprobaţi vor avea acces la următoarele resurse suplimentare:

Banca de imagini cu toate figurile şi tabelele din carte

Elevii

Studenţii care au achiziţionat Manualul lui Wilson şi Gisvold de chimie organică, medicinală şi farmaceutică, ediţia a XII-a, au acces la următoarele resurse suplimentare:

Răspunsurile la întrebările de recenzie găsite în carte

În plus, cumpărătorii textului pot accesa textul complet on-line care poate fi căutat, mergând la Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Ediţia a 12-a, site-ul Web la http://www.thePoint.lww.com/Beale12e. Consultaţi coperta interioară a acestui text pentru mai multe detalii, inclusiv parola de care veţi avea nevoie pentru a obţine acces la site-ul Web.

O MULŢUMIRI

Editorii salută noilor colaboratori la cea de-a 12-a ediţie: Jeffrey J. Christoff, A. Michael Crider, Carolyn J. Friel, Ronald A. Hill, Shengquan Liu, Matthias C. Lu, Marcello J. Nieto şi Kenneth A. Witt. Editorii mulţumesc tuturor autorilor care au cooperat la pregătirea ediţiei actuale. În mod colectiv, autorii reprezintă mulţi ani de experienţă de predare şi cercetare în chimia medicinală. Capitolele lor includ rezumate ale tendinţelor actuale de cercetare care conduc cititorul la literatura originală. Documentaţia şi referinţele continuă să fie o caracteristică importantă a cărţii.

Continuăm să fim datori profesorilor Charles O. Wilson şi Ole Gisvold, iniţiatorii cărţii şi editorii a cinci ediţii, profesorului Robert Doerge, care s-a alăturat profesorilor Wilson şi

Gisvold pentru ediţiile a 6-a şi a 7-a şi au editat singuri ediţia a 8-a, şi profesorii Jaime Delgado şi William Remers, care au editat ediţiile a 10-a. Ei şi autorii au contribuit în mod semnificativ la educaţia a nenumăraţi farmacişti, chimişti medicinali şi alţi oameni de ştiinţă din domeniul farmaceutic.

John M. Beale, Jr. John H. Block

>—

O CONTRIBUITORI

John M. Beale, Jr., PhD

Profesor asociat de Chimie Medicinală

Divizia de Ştiinţe de bază şi farmaceutice

Colegiul de Farmacie St. Louis

Saint Louis, Missouri

John H. Block, PhD, RPh

Profesor emerit, Chimie Medicinală

Departamentul de Ştiinţe Farmaceutice

Facultatea de Farmacie

Universitatea de Stat din Oregon

Corvallis, Oregon

Jeffrey J. Christoff,

doctorat, rph

Profesor

Departamentul de Ştiinţe Farmaceutice şi Biomedicale

Colegiul de Farmacie, Universitatea de Nord din Ohio

Ada, Ohio

C. Randall Clark, PhD

Profesor

Departamentul de Ştiinţe Farmaceutice

Şcoala de Farmacie a Universităţii Auburn

Auburn, Alabama

A. Michael Crider, dr

Catedră şi profesor

Departamentul de Ştiinţe Farmaceutice

Universitatea Southern Illinois Edwardsville

Edwardsville, Illinois

Horace G. Cutler, dr

Profesor principal de cercetare

Colegiul de Farmacie şi Ştiinţe ale Sănătăţii

Universitatea Mercer

Atlanta, Georgia

Stephen J. Cutler

Catedră şi profesor

Departamentul de Chimie Medicinală

Universitatea din Mississippi

Oxford, Mississippi

Michael J. Deimling,

RPh, dr

Departamentul de Ştiinţe Farmaceutice

Scoala de Farmacie

Campusul Georgia — Colegiul de Medicină Osteopatică din Philadelphia

Suwanee, Georgia

Jack DeRuiter, MS, PhD

Profesor

Departamentul de Ştiinţe Farmaceutice

Şcoala de Farmacie a Universităţii Auburn

Auburn, Alabama

Carolyn J. Friel,

RPh, dr

Profesor asociat de Chimie Medicinală

Departamentul de Ştiinţe Farmaceutice

Colegiul de Farmacie şi Ştiinţe ale Sănătăţii din Massachusetts—Worcester

Worcester, Massachusetts

Ronald A. Hill, dr

Profesor asociat

Catedra de Ştiinţe Farmaceutice de bază

Universitatea din Louisiana din Monroe

Monroe, Louisiana

Thomas J. Holmes, Jr.,

dr

Profesor

Departamentul de Ştiinţe Farmaceutice

Campbell University College of Pharmacy and the Health Sciences

Buies Creek, New Carolina

MO Faruk Khan,

BPharm, MPharm, PhD

profesor asistent de chimie medicinală

Departamentul de Ştiinţe Farmaceutice

Southwestern Oklahoma State University College of Pharmacy Weatherford, Oklahoma

dr. Matthias C. Lu

Profesor şi Asistent şef pt

Afaceri Curriculare

Catedra de Chimie Medicinală şi Farmacognozie

Colegiul de Farmacie, Universitatea Illinois din Chicago

Chicago, Illinois

Shengquan Liu, dr

Profesor asistent

Departamentul de Chimie Medicinală Universitatea Touro—California Vallejo, California

dr. Marcello J. Nieto

Profesor asistent

Departamentul de Ştiinţe Farmaceutice

Universitatea Southern Illinois Edwardsville, Illinois

Gustavo R. Ortega,

RPh, dr

profesor emerit

Departamentul de Ştiinţe Farmaceutice

Statul Oklahoma de sud-vest

Colegiul Universitar de Farmacie Weatherford, Oklahoma

Philip J. Proteau, dr

Profesor asociat de Medicina

Chimie

Departamentul de Ştiinţe Farmaceutice

Colegiul de Farmacie al Universităţii de Stat din Oregon

Corvallis, Oregon

Forrest T. Smith, PhD

Profesor asociat

Departamentul de Ştiinţe Farmaceutice

Şcoala de Farmacie a Universităţii Auburn

Auburn, Alabama

Kenneth A. Witt, PhD

Profesor asistent

Departamentul de Ştiinţe Farmaceutice

Universitatea Southern Illinois Edwardsville

Edwardsville, Illinois

O CUPRINS

Prefaţă iv

Colaboratori vi

CAPITOLUL 1

Introducere 1

John M. Beale, Jr. şi John H. Block

CAPITOLUL 2

Strategii de proiectare a medicamentelor 3

John H. Block

Distribuţia medicamentelor 3

Proprietăţi acido-bazice 12

Proiectarea medicamentelor asistată de computer: metode timpurii . . . 17

Proiectare de medicamente asistată de computer: metode mai noi . . 25

Pagini Web selectate 40

CAPITOLUL 3

Modificări metabolice ale medicamentelor şi compuşilor organici înrudiţi. . . . 43

Stephen J. Cutler şi John H. Block

Căi generale de metabolizare a medicamentelor 43

Locurile de biotransformare a medicamentelor 45

Rolul monooxigenazelor citocromului P450 în biotransformările oxidative 45

Reacţii oxidative 47

Reacţii reductive 78

Reacţii hidrolitice 86

Faza II sau reacţii de conjugare 88

Factori care afectează metabolismul medicamentelor 104

CAPITOLUL 4

Biotehnologie şi descoperire de medicamente. . 119

John M. Beale, Jr.

Biotehnologie şi îngrijire farmaceutică 119

Literatura de biotehnologie 119

Biotehnologie şi dezvoltare de noi medicamente. . . . 119

Biotehnologia ADN-ului recombinant 121

Unele tipuri de clonare 126

Exprimarea ADN-ului clonat 127

Manipularea informaţiilor despre secvenţa ADN. . . 127

Noi ţinte biologice pentru dezvoltarea medicamentelor. . 128

Strategii noi de depistare a medicamentelor 129

Procesarea proteinei recombinante 131

Farmaceutica recombinante

Agenţi produşi de ADN 131

Livrare şi farmacocinetică

a produselor biotehnologice 134

Produse medicamentoase recombinate 134

Interleukinii 141

Enzimele 142

Vaccinuri 145

Prepararea anticorpilor 146

Genomica 150

Tehnologia antisens 152

Terapia genică 153

Postfaţa 153

CAPITOLUL 5

Imunobiologice 156

John M. Beale, Jr.

Celulele sistemului imunitar 156

Imunitatea 159

Dobândirea imunităţii 165

Noi tehnologii de vaccinare: adjuvant

Tehnologia 174

Noi tehnologii de vaccinare: vaccinuri cu acizi nucleici 177

CAPITOLUL 6

Agenţi antiinfecţioşi 179

John M. Beale, Jr.

Evaluarea eficacităţii unui sterilizant. . . 180

Alcooli şi compuşi înrudiţi 181

Fenolii şi derivaţii lor 183

Agenţi oxidanţi 185

Compuşi cu conţinut de halogen 185

Surfactanţi cationici 186

Coloranţi 188

Compuşi de mercur (Mercuriali) 189

Conservanţi 190

Agenţi antifungici 191

Agenţi antibacterieni sintetici 206

Agenţi antiprotozoari 220

Antihelmintice 224

Agenţi antiscabiosi şi antipediculari 227

Sulfonamide antibacteriene 228

Inhibitori de dihidrofolat reductazei 239

sulfonele 239

CAPITOLUL 7

Antimalaricele 242

John H. Block

Stimularea cercetării antimalarice prin război. . . 245

Alcaloizi Cinchona 245

CAPITOLUL 8

Antibioticele antibacteriene 258

John M. Beale, Jr.

Context istoric 258

Starea curentă 259

Producţia comercială 259

Spectrul de activitate 259

Mecanisme de acţiune 259

Clasificarea chimică 260

Rezistenţă microbiană 260

^-Lactam Antibiotice 260

Penicilinele 261

^-Inhibitori de lactamaze 274

Cefalosporine 278

Monobactams 293

Aminoglicozide 294

Tetracicline 301

Macrolide 308

Lincomicine 313

Polipeptidele 315

Antibiotice neclasificate 320

Antibiotice mai noi 324

Noi direcţii în descoperirea antibioticelor 326

Medicamente antipsihotice 478

Direcţii viitoare 488

CAPITOLUL 14

Anticonvulsivante 491

Matthias C. Lu

Stările de boală care necesită anticonvulsivante

Terapia 491

Mecanismele de acţiune ale anticonvulsivantelor 492

Anticonvulsivante importante din punct de vedere clinic 494

Dezvoltarea viitoare a medicamentelor antiepileptice. . . . 501

CAPITOLUL 9

Agenţi antivirali 330

John M. Beale, Jr.

Clasificarea şi biochimia virusurilor. . 330

Clasificarea virusurilor 330

Ţinte pentru prevenirea virusului

Infecţii – chimioprofilaxie 331

Procesul infecţios pentru un virus 333

Antimetaboliţi nucleozidici: inhibarea virală

Replicare 339

Agenţi mai noi pentru tratamentul

Infecţia cu HIV 346

CAPITOLUL 15

Sistemul nervos central

Stimulante 504

John M. Beale, Jr.

Analeptice 504

Metilxantine 505

Agenţi simpatomimetici centrali

(Stimulante psihomotorii) 506

Antidepresive 509

Diverse medicamente care acţionează asupra SNC 515

CAPITOLUL 10

Agenţi antineoplazici 355

Forrest T. Smith şi C. Randall Clark

Introducere 355

Clasele de droguri 358

Antimetaboliţi 372

Antibiotice şi produse naturale 383

Inhibitori de protein kinază 400

Compuşi diverşi 406

CAPITOLUL 16

Agenţi adrenergici 519

Shengquan Liu

Neurotransmiţători adrenergici 519

Receptorii adrenergici 524

Medicamente care afectează neurotransmisia adrenergică 528

Agenţi simpatomimetici 531

Antagonişti ai receptorilor adrenergici (blocante) 545

Recunoaştere 554

CAPITOLUL 11

Agenţi pentru imagistica de diagnostic 413

Jeffrey J. Christoff

Radiofarmaceutice 413

Agenţi de contrast 430

CAPITOLUL 12

Sistemul nervos central

Depresive 443

Shengquan Liu

anxiolitici, sedative şi hipnotice 443

Antipsihotice 457

Recunoaştere 469

Agenţi 558

Stephen J. Cutler

Receptorii colinergici 559

Neurochimie colinergică 563

Agonişti colinergici 564

Antagonişti ai receptorilor colinergici 567

Agenţi de blocare colinergică 581

Parasimpatic Postganglionar

Agenţi de blocare 583

Alcaloizi şi analogi solanacei 584

Agenţi de blocare colinergici sintetici 588

Agenţi de blocare a ganglionilor 596

Agenţi de blocare neuromusculară 599

CAPITOLUL 13

Dopaminergic central

Agenţi de semnalizare 471

A. Michael Crider, Marcelo J. Nieto şi Kenneth A. Witt

Dopamina 471

Boala Parkinson 473

CAPITOLUL 18

Medicamente care acţionează asupra sistemului renal. . 607

Stephen J. Cutler

Inhibitori ai sistemului renină-angiotensină 609

Promedicamente cu inhibitori ai ECA 610

Antagonişti ai angiotensinei 612

Blocante angiotensinei II 613

Inhibitori de renină 614

Antagonişti de aldosteron 615

Antihistaminicele cu „dublă acţiune” 759

Antagonişti ai histaminei H2 760

Receptori H3 şi H4 de histamină

Liganzii 773

CAPITOLUL 19

Agenţi cardiovasculari 617

Stephen J. Cutler

Agenţi antianginosi şi vasodilatatoare 617

Medicamente antiaritmice 629

Agenţi antihipertensivi 637

Agenţi antihiperlipidemici 647

Anticoagulante 654

Agenţi hipoglicemici sintetici 658

Hormoni tiroidieni 663

Medicamente antitiroidiene 663

CAPITOLUL 20

Tulburări legate de hormoni:

Terapii nesteroidiene 666

Ronald A. Hill

Tulburări ale metabolismului glucozei: diabet şi sindromul metabolic 666

Gonadotropine, eliberatoare de gonadotropină

Hormoni şi agonişti ai receptorilor GNRH

şi Antagonişti 695

Observaţii finale 701

CAPITOLUL 21

Agenţi care tratează tulburările osoase. . . . 705

John H. Block

Boli ale ţesutului osos folosind Aprobat

Terapii medicamentoase 705

Medicamente utilizate pentru tratarea bolilor

osul 706

Terapia hormonală 708

Direcţii viitoare 710

CAPITOLUL 24

Analgezice 776

Carolyn J. Friel şi Matthias C. Lu

Durerea şi managementul durerii 776

Opioide 777

Monografii de medicamente 782

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene 792

Medicamente antireumatice modificatoare de boală 806

Medicamente utilizate în tratarea gutei

şi hiperuricemie 809

Triptani 811

CAPITOLUL 25

Hormonii steroizi şi

Compuşi înrudiţi terapeutic 819

Philip J. Proteau

Nomenclatura steroizilor, stereochimia şi numerotarea 819

Biosinteza steroizilor 819

Proprietăţile chimice şi fizice ale steroizilor. . . 822

Modificări pentru modificarea farmacocineticii

Proprietăţile steroizilor 822

Receptorii hormonali steroizi 823

Hormonul de eliberare a gonadotropinei

şi gonadotropine 826

Hormoni sexuali 827

Agenţi contraceptivi chimici 841

Androgeni 847

Hormonii cortexului suprarenal 853

Neurosteroizi 864

Confirmare 864

CAPITOLUL 22

Anestezice 711

Carolyn J. Friel

Anestezicele generale inhalatorii 711

Anestezicele generale injectabile 716

Anestezicele locale 718

Monografii anestezice locale, produse individuale, inclusiv reacţii adverse 725

CAPITOLUL 23

Histamina si antihistaminic

Agenţi 733

Jack DeRuiter

Chimia histaminei 733

Histamina ca mesager chimic 733

Antihistaminice 737

Inhibarea eliberării histaminei: mastocit

Stabilizatoare 757

CAPITOLUL 26

Prostaglandine, leucotriene şi acizi graşi esenţiali 868

Thomas J. Holmes, Jr.

Acizi graşi esenţiali 868

Istoria descoperirii eicosanoidelor 868

Biosinteza eicosanoidului 869

Acţiunea medicamentului mediată de eicosanoizi 872

Inhibitori COX-2 872

Proiectarea medicamentelor eicosanoide 872

Receptorii eicosanoizi 875

Suplimente de acizi graşi esenţiali disponibile comercial 875

Eicosanoizi aprobaţi pentru uz clinic uman 876

Prostaglandine pentru uz oftalmic 878

Utilizări veterinare ale prostanoizilor 878

Eicosanoizi în dezvoltarea clinică

pentru tratament uman 879

CAPITOLUL 27

Proteine, enzime şi peptide

Hormonii 880

Stephen J. Cutler şi Horace G. Cutler

Hidrolizaţi de proteine 880

Soluţii de aminoacizi 881

Proteine şi compuşi asemănători proteinelor 881

Enzimele 885

Hormonii 890

Proteinele din sânge 906

Impactul biotehnologiei asupra dezvoltării şi producţiei comerciale de proteine şi peptide ca produse farmaceutice. . . . 907

Produse farmaceutice derivate din biotehnologie 909

CAPITOLUL 28

Vitaminele 915

Michael J. Deimling, MO Faruk Khan şi Gustavo R. Ortega

Introducere 915

Vitamine liposolubile 917

Vitamine solubile în apă 935

CAPITOLUL 29

O introducere în medicina

Chimia plantelor medicinale 961

John M. Beale, Jr.

Aspecte istorice 961

Ce este o plantă? 962

Puritatea plantelor şi standardizarea 962

O plantă este un medicament 962

Tipuri de ierburi 963

APENDICE

Log P, Log D şi pKa calculate. . 976

Index 984

Introducere

JOAN M. BEALE, JR. SI JOHN H. BLOCK

Disciplina chimiei medicinale este dedicată descoperirii şi dezvoltării de noi agenţi pentru tratarea bolilor. Cea mai mare parte a acestei activităţi este direcţionată către noi compuşi organici naturali sau sintetici. În paralel cu dezvoltarea agenţilor medicinali, a venit o mai bună înţelegere a chimiei receptorului. Acesta din urmă a fost foarte facilitat de computerele cu costuri reduse care rulează software care calculează proprietăţile moleculare şi structura şi îl imaginează folosind grafică de înaltă rezoluţie. Dezvoltarea compuşilor organici a crescut dincolo de metodele tradiţionale de sinteză. Acum include domeniul interesant al biotehnologiei folosind biochimia celulelor pentru a sintetiza noi

compuşi. Tehnicile variind de la ADN recombinant şi mutageneza direcţionată la situs până la fuziunea liniilor celulare au lărgit foarte mult posibilităţile pentru noi entităţi care tratează boala. Farmacistul eliberează acum insuline umane modificate care oferă programe de dozare mai convenabile, factori de stimulare celulară care au schimbat regimurile de dozare pentru chimioterapie, anticorpi monoclonali umanizaţi care vizează ţesuturi specifice şi receptori fuzionaţi care interceptează citokinele generate de celulele imune.

Această a 12-a ediţie a Manualului de chimie organică medicinală şi farmaceutică a lui Wilson şi Gisvold continuă filosofia de prezentare a bazei ştiinţifice a chimiei medicinale stabilită iniţial de profesorii Charles Wilson şi Ole Gisvold, descriind numeroasele aspecte ale medicamentelor organice: cum sunt descoperite, cum acţionează şi cum s-au dezvoltat în agenţi clinici. Procesul de înfiinţare a unui nou produs farmaceutic este extrem de complex şi implică talentele oamenilor din diverse discipline, inclusiv chimie, biochimie, biologie moleculară, fiziologie, farmacologie, farmaceutică şi medicină. Chimia medicinală, în sine, se preocupă în principal de aspectele organice, analitice şi biochimice ale acestui proces, dar chimistul trebuie să interacţioneze productiv cu cei din alte discipline. Astfel, chimia medicinală ocupă o poziţie strategică la interfaţa dintre chimie şi biologie. Toate principiile discutate în această carte se bazează pe chimia organică fundamentală, chimia fizică şi biochimia. Pentru a oferi o înţelegere a principiilor chimiei medicinale, este necesar să se ia în considerare proprietăţile fizico-chimice utilizate pentru a dezvolta noi compuşi activi farmacologic şi mecanismele lor de acţiune, metabolismul medicamentului, inclusiv posibilele activităţi biologice ale metaboliţilor, importanţa stereochimiei în proiectarea medicamentelor şi metodele utilizate pentru a determina ce „spaţiu” ocupă un medicament.

Cele mai timpurii descoperiri de medicamente au fost făcute prin eşantionarea aleatorie a plantelor superioare. O parte din această prelevare, deşi bazată pe dovezi anecdotice, a condus la utilizarea unor astfel de medicamente brute din plante precum opiu, belladona şi efedrina, care au fost importante de secole. Odată cu descoperirea accidentală a penicilinei a venit şi screening-ul microorganismelor şi numărul mare de antibiotice din surse bacteriene şi fungice. Multe dintre aceste antibiotice au oferit structura prototipică pe care chimistul medicinal a modificat-o pentru a obţine medicamente antibacteriene cu profil terapeutic mai bun. Odată cu modificările din legislaţia federală care reduc cerinţele de eficacitate pentru „nutriceutice”, publicul foloseşte din ce în ce mai mult aşa-numitele medicamente netradiţionale sau alternative care sunt vândute fără ghişeu, multe în afara canalelor tradiţionale de distribuţie a farmaciilor. Este important ca farmacistul şi publicul să înţeleagă rigoarea care este necesară pentru ca produsele fără prescripţie medicală şi aprobate de Food and Drug Administration (FDA) să fie aprobate în comparaţie cu produsele netradiţionale. De asemenea, este important ca toţi oamenii din domeniul sănătăţii şi publicul să realizeze că, indiferent dacă aceste produse netradiţionale sunt eficiente aşa cum se susţin sau nu, multe dintre medicamentele alternative conţin agenţi farmacologic activi care pot potenţa sau interfera cu terapia prescrisă de medic.

Sute de mii de noi substanţe chimice organice sunt pregătite anual în întreaga lume, iar multe dintre ele sunt introduse în ecrane farmacologice pentru a determina dacă au

activitate biologică utilă. Acest proces de screening aleatoriu a fost considerat ineficient, dar a avut ca rezultat identificarea de noi compuşi de plumb ale căror structuri au fost optimizate pentru a produce agenţi clinici. Uneori, o pistă se dezvoltă prin observarea atentă a comportamentului farmacologic al unui medicament existent. Descoperirea că amantadina protejează şi tratează gripa A precoce a venit dintr-un screening general pentru agenţi antivirali. Utilizarea amantadinei în instituţiile de îngrijire pe termen lung a arătat că poate fi utilizată şi pentru tratarea tulburărilor parkinsoniene. Mai recent, sistemele automate de screening cu randament ridicat care utilizează sisteme de cultură celulară cu teste enzimatice legate şi molecule de receptor derivate din clonarea genelor au crescut foarte mult eficienţa screening-ului aleatoriu. Acum este practic să analizăm biblioteci enorme de peptide şi acizi nucleici obţinuţi prin proceduri de chimie combinatorie.

Designul raţional, abordarea opusă screening-ului de mare volum, este de asemenea înfloritoare. Pentru explicarea şi optimizarea activităţii biologice sunt utilizate metode statistice bazate pe corelarea proprietăţilor fizico-chimice cu potenţa biologică. Progrese semnificative în cristalografia cu raze X şi rezonanţa magnetică nucleară au făcut posibilă obţinerea reprezentărilor detaliate ale enzimelor şi altor receptori de medicamente. Tehnici de grafică moleculară şi de calcul

chimia au furnizat structuri chimice noi care au condus la noi medicamente cu activităţi medicinale puternice. Dezvoltarea inhibitorilor de protează a virusului imunodeficienţei umane (HIV) şi a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) a venit din înţelegerea geometriei şi a caracterului chimic al situsului activ al enzimei respective. Chiar dacă structura receptorului nu este cunoscută în detaliu, abordările raţionale bazate pe proprietăţile fizico-chimice ale compuşilor de plumb pot oferi noi medicamente. De exemplu, dezvoltarea cimetidinei a implicat un studiu atent al modificărilor antagonismului receptorilor de histamină H2 induse de variarea proprietăţilor fizice ale structurilor bazate pe histamină.

Pe măsură ce parcurgeţi capitolele, gândiţi-vă la ce problemă încearcă să rezolve chimistul medicinal. De ce au fost selectate anumite structuri? Ce modificări au fost făcute pentru a produce o activitate mai concentrată sau pentru a reduce reacţiile adverse sau pentru a produce proprietăţi farmaceutice mai bune? Molecula prototip a fost descoperită din ecrane aleatorii sau chimistul medicinal a avut un concept structural al receptorului sau o înţelegere a procesului bolii care trebuie întrerupt?

Strategii de proiectare a medicamentelor

JOAN H. BLOC

Designul modern al medicamentelor, în comparaţie cu abordarea clasică – să facem o schimbare pe un compus existent sau să sintetizăm o nouă structură şi să vedem ce se întâmplă – continuă să evolueze rapid ca abordare pentru rezolvarea unei probleme de proiectare a medicamentelor. Combinaţia dintre creşterea puterii şi scăderea costului computerelor desktop a avut un impact major asupra rezolvării problemelor de proiectare a medicamentelor. Deşi proiectarea medicamentelor se bazează din ce în ce mai mult pe tehnici chimice computaţionale moderne, el foloseşte, de asemenea, cunoştinţe sofisticate despre mecanismele bolii şi proprietăţile receptorilor. Este necesară o bună înţelegere a modului în care medicamentul este transportat în organism, distribuit în toate compartimentele corpului, modificat metabolic de ficat şi alte organe şi excretat de la pacient, împreună cu caracteristicile structurale ale receptorului. Chimia acido-bazică este utilizată pentru a ajuta la formulare şi biodistribuţie. Atributele structurale şi modelele de substituenţi responsabile pentru activitatea farmacologică optimă pot fi adesea prezise prin tehnici statistice, cum ar fi analiza de regresie. Analiza conformaţională computerizată permite chimistului medicinal să prezică forma tridimensională (3D) a medicamentului care este văzută de receptor. Odată cu izolarea şi determinarea structurală a receptorilor specifici şi disponibilitatea unui software de calculator care poate estima forma 3D a receptorului, este posibil să se proiecteze molecule care să arate o potrivire optimă la receptor.

O DISTRIBUŢIE DE MEDICAMENT

Un medicament este o moleculă chimică. După introducerea în organism, un medicament trebuie să treacă prin multe bariere, să supravieţuiască unor locuri alternative de ataşare şi depozitare şi să evite distrugerea metabolică semnificativă înainte de a ajunge la locul de acţiune, de obicei un receptor pe sau într-o celulă (Fig. 2.1). La receptor, următorul echilibru (Rx. 2.1) se menţine de obicei:

Răspuns farmacologic

(Rx. 2.1)

Molecula ideală de medicament va prezenta caracteristici favorabile de legare la receptor, iar echilibrul va fi în dreapta. În acelaşi timp, este de aşteptat ca medicamentul să se disocieze de receptor şi să reintră în circulaţia sistemică pentru a fi excretat. Excepţiile majore includ agenţii de alchilare utilizaţi în chimioterapia cancerului (vezi capitolul 10), câţiva inhibitori ai enzimei acetilcolinesterazei (vezi capitolul 17), inhibitorii suicidi ai monoaminooxidazei (vezi capitolul 16) şi inhibitorii de aromatază 4-hidroxiandrostendiona şi exemestanul (vezi capitolul 25). Aceşti agenţi farmacologici formează legături covalente cu receptorul, de obicei situsul activ al unei enzime. În aceste cazuri, celula trebuie să distrugă receptorul sau enzima, sau, în cazul agenţilor de alchilare, celula ar fi înlocuită, în mod ideal cu o celulă normală. Cu alte cuvinte, utilizarea obişnuită a medicamentelor în tratamentul medical necesită ca efectul medicamentului să dureze o perioadă finită de timp.

Apoi, dacă urmează să fie repetat, medicamentul va fi administrat din nou. Dacă pacientul nu tolerează bine medicamentul, este şi mai important ca agentul să se disocieze de receptor şi să fie excretat din organism.

Administrare orală

O examinare a cursei cu obstacole (Fig. 2.1) cu care se confruntă medicamentul va oferi o mai bună înţelegere a ceea ce este implicat în dezvoltarea unui produs fezabil din punct de vedere comercial. Să presupunem că medicamentul este administrat pe cale orală. Medicamentul trebuie să intre în soluţie pentru a trece prin mucoasa gastrointestinală. Chiar şi medicamentele administrate ca soluţii adevărate pot să nu rămână în soluţie, deoarece intră în stomacul acid şi apoi trec în tractul intestinal alcalin. (Acest lucru este explicat în continuare în discuţia despre chimia acido-bazică.) Capacitatea medicamentului de a se dizolva este guvernată de mai mulţi factori, inclusiv structura sa chimică, variaţia dimensiunii particulelor şi a suprafeţei particulelor, natura formei cristalului, tipul de acoperire a tabletei şi tipul matricei tabletei. Prin variarea formei de dozare şi a caracteristicilor fizice ale medicamentului, este posibil ca un medicament să se dizolve rapid sau lent, aceasta din urmă fiind situaţia pentru multe dintre produsele cu acţiune susţinută. Un exemplu este fenitoina de sodiu administrată pe cale orală, cu care variaţia atât a formei cristaline, cât şi a adjuvanţilor tabletei poate modifica semnificativ biodisponibilitatea acestui medicament utilizat pe scară largă în tratamentul epilepsiei.

Modificarea chimică este, de asemenea, utilizată într-o măsură limitată pentru a facilita atingerea ţintei dorite a unui medicament (vezi Capitolul 3). Un exemplu este olsalazina, utilizată în tratamentul colitei ulcerative. Acest medicament este un dimer al mesalaminei active farmacologic (acid 5-aminosalicilic). Acesta din urmă nu este eficient pe cale orală deoarece este metabolizat în forme inactive înainte de a ajunge la colon. Forma dimerică trece

printr-o porţiune semnificativă a tractului intestinal înainte de a fi scindată de bacteriile intestinale la doi echivalenţi de mesalamină.

După cum este ilustrat de olsalazină, orice compus care trece prin tractul gastrointestinal va întâlni un număr mare şi o varietate de enzime digestive şi bacteriene, care, în teorie, pot degrada molecula medicamentului. În practică, o nouă entitate medicamentoasă aflată în investigaţie va fi probabil eliminată de la analiza ulterioară dacă nu poate supravieţui în tractul intestinal sau biodisponibilitatea sa orală este scăzută, necesitând doar forme de dozare parenterală. O excepţie ar fi un medicament pentru care nu există o alternativă eficientă sau care este mai eficient decât produsele existente şi poate fi administrat pe o cale alternativă, inclusiv parenterală, bucală sau transdermică.

În schimb, aceleaşi enzime digestive pot fi folosite în avantaj. Cloramfenicolul este suficient de solubil în apă (2,5 mg/mL) pentru a intra în contact cu receptorii gustativi de pe limbă, producând o amărăciune neplăcută. Pentru a masca acest gust amar intens, fragmentul de acid palmitic este adăugat ca ester al alcoolului primar al cloramfenicolului. Acest lucru reduce solubilitatea în apă a medicamentului părinte (1,05 mg/mL), suficient încât să poată fi formulat ca o suspensie care trece peste receptorii de gust amar de pe limbă. Odată ajunsă în tractul intestinal, legătura esterică este hidrolizată de esterazele digestive la antibioticul activ cloramfenicol şi acidul palmitic acid gras alimentar foarte comun.

Cloramfenicol: R = H

Palmitat de cloramfenicol: R = CO(CH2)14CH3

Olsalazina şi palmitatul de cloramfenicol sunt exemple de promedicamente. Majoritatea promedicamentelor sunt compuşi care sunt inactivi în forma lor nativă, dar sunt uşor metabolizaţi în agent activ. Olsalazina şi palmitatul de cloramfenicol sunt exemple de promedicamente care sunt scindate în compuşi mai mici, dintre care unul este medicamentul activ. Alţii sunt precursori metabolici ai formei active. Un exemplu de acest tip de promedicament este menadiona, o naftochinonă simplă care este transformată în ficat în fitonadionă (vitamina K2(20)).

Ocazional, abordarea promedicamentului este utilizată pentru a îmbunătăţi absorbţia unui medicament care este slab absorbit din tractul gastrointestinal. Enalapril este esterul etilic al acidului enalaprilic, un inhibitor activ al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE). Esterul promedicamentului este mult mai uşor absorbit oral decât acidul carboxilic activ farmacologic.

Cu excepţia cazului în care medicamentul este destinat să acţioneze local în tractul gastrointestinal, va trebui să treacă prin bariera mucoasei gastrointestinale în circulaţia venoasă pentru a ajunge la locul receptorului. Calea medicamentului implică distribuţia sau împărţirea între mediul apos al tractului gastrointestinal, membrana celulară cu două straturi lipidice a celulelor mucoase, eventual interiorul apos al celulelor mucoase, membranele cu două straturi lipidice de pe partea venoasă a tractului gastrointestinal şi mediul apos al circulaţiei venoase. Unele medicamente foarte liposolubile pot urma traseul lipidelor dietetice devenind parte din miceliile mixte, încorporându-se în chilomicronii din

celulele mucoasei în canalele limfatice, deservind intestinele şi, în final, intră în circulaţia venoasă prin canalul toracic.

Trecerea medicamentului prin celulele mucoasei poate fi pasivă sau activă. După cum se discută mai târziu în acest capitol, membranele lipidice sunt foarte complexe, cu o structură foarte ordonată. O parte a acestei membrane este o serie de canale sau tuneluri care se formează, dispar şi se reformează. Există receptori care mută compuşii în celulă printr-un proces numit pinocitoză. Medicamentele care seamănă cu un precursor sau intermediar metabolic normal pot fi transportate activ în celulă de către acelaşi sistem care transportă compusul endogen. Pe de altă parte, majoritatea drogurilor

Capitolul 2 # Strategii de proiectare a medicamentelor 5 moleculele sunt prea mari pentru a intra în celulă printr-un mecanism de transport activ prin pasaje. Acestea din urmă, de multe ori, trec în sistemul circulator al pacientului prin difuzie pasivă.

Administrare parenterală

De multe ori, vor exista avantaje terapeutice în ocolirea barierei intestinale prin utilizarea formelor de dozare parenterale (injectabile). Acest lucru este frecvent la pacienţii care, din cauza bolii, nu pot tolera sau sunt incapabili să accepte medicamentele pe cale orală. Unele medicamente sunt metabolizate atât de rapid şi complet în produse inactive în ficat (efect de primă trecere), încât administrarea orală este exclusă. Dar asta nu înseamnă că medicamentul administrat prin injecţie nu se confruntă cu obstacole (Fig. 2.1). Administrarea intravenoasă plasează medicamentul direct în sistemul circulator, unde va fi distribuit rapid în tot organismul, inclusiv în depozitele de ţesuturi şi în ficat, unde au loc cele mai multe biotransformări (vezi mai târziu în acest capitol), pe lângă receptori. Injecţiile subcutanate şi intramusculare încetinesc distribuţia medicamentului, deoarece acesta trebuie să difuzeze de la locul injectării în circulaţia sistemică.

Este posibil să se injecteze medicamentul direct în anumite organe sau zone ale corpului. Căile intraspinală şi intracerebrală vor plasa medicamentul direct în lichidul cefalorahidian sau, respectiv, în creier. Aceasta ocoleşte un ţesut epitelial specializat, bariera hemato-encefalică, care protejează creierul de expunerea la un număr mare de metaboliţi şi substanţe chimice. Bariera hemato-encefalică este compusă din membrane de celule epiteliale strâns unite, care căptuşesc capilarele cerebrale. Rezultatul net este că creierul nu este expus la aceeaşi varietate de compuşi ca şi alte organe. Anestezicele locale sunt exemple de administrare a unui medicament direct pe nervul dorit. Un bloc spinal este o formă de anestezie efectuată prin injectarea unui anestezic local direct în măduva spinării într-o anumită locaţie pentru a bloca transmiterea de-a lungul anumitor neuroni.

Cele mai multe dintre injecţiile pe care le va experimenta un pacient de-a lungul vieţii vor fi subcutanate sau intramusculare. Aceste căi parenterale produc un depozit în ţesuturi (Fig. 2.1), din care medicamentul trebuie să ajungă în sânge sau limfă. Odată ajuns în circulaţia sistemică, medicamentul va suferi aceleaşi fenomene distributive ca şi agenţii administraţi oral şi intravenos înainte de a ajunge la receptorul ţintă. În general, aceiaşi factori care

controlează trecerea medicamentului prin mucoasa gastrointestinală vor determina, de asemenea, viteza de mişcare în afara depozitului de ţesuturi.

Abordarea promedicamentului descrisă anterior poate fi, de asemenea, utilizată pentru a modifica caracteristicile de solubilitate, care, la rândul lor, pot creşte flexibilitatea în formularea formelor de dozare. Solubilitatea metilprednisolonului poate fi modificată de la acetat de metilprednisolon în esenţă insolubil în apă la metilprednisolon uşor insolubil în apă la succinat de sodiu de metilprednisolon solubil în apă. Sarea hemisuccinat de sodiu solubilă în apă este utilizată în forme de dozare orală, intravenoasă şi intramusculară. Metilprednisolonul în sine se găseşte în mod normal în tablete. Esterul acetat se găseşte în unguente topice şi suspensii apoase sterile pentru injectare intramusculară. Atât esterii succinat, cât şi esterii acetat sunt hidrolizaţi la metilprednisolon activ de către propriile enzime hidrolitice sistemice (esteraze) ale pacientului.

CH3

Metilprednisolon: R = H

Acetat de metilprednisolon: R = C(=O)CH3

Succinat de sodiu de metilprednisolon: R = C(=O)CH2CH2COO' Na+

Un alt exemplu al modului în care designul promedicamentului poate modifica în mod semnificativ biodistribuţia şi timpul de înjumătăţire biologică este ilustrat de două medicamente bazate pe structura acidului retinoic utilizat sistemic pentru a trata psoriazisul, o hiperplazie nemalignă. Etretinatul are un timp de înjumătăţire terminal de 120 de zile după 6 luni de terapie. În schimb, metabolitul activ, acitretina, are un timp de înjumătăţire terminal de 33 până la 96 de ore. Ambele medicamente sunt potenţial teratogene. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să semneze declaraţii conform cărora sunt conştiente de riscuri şi, de obicei, li se administrează un test de sarcină înainte de eliberarea unei reţete. Acitretina, cu timpul său de înjumătăţire mai scurt, este recomandat unei femei care ar dori să rămână însărcinată, deoarece îşi poate curăţa corpul într-un interval de timp rezonabil. Când este eficient, etretinatul poate menţine un pacient curat de leziunile de psoriazis timp de câteva luni.

Legarea proteinelor

Odată ce medicamentul intră în circulaţia sistemică (Fig. 2.1), acesta poate suferi mai multe evenimente. Poate rămâne în soluţie, dar multe medicamente se vor lega de proteinele serice, de obicei albumină (Rx. 2.2). Astfel, trebuie luat în considerare un nou echilibru. În funcţie de constanta de echilibru, medicamentul poate rămâne în circulaţie sistemică legat

de albumină pentru o perioadă considerabilă şi nu poate fi disponibil pentru locurile de biotransformare, receptorii farmacologici şi excreţie.

Medicament + albumină complex medicament-albumină (Rx. 2.2)

Legarea proteinelor poate avea un efect profund asupra solubilităţii efective a medicamentului, biodistribuţiei, timpului de înjumătăţire în organism şi interacţiunii cu alte medicamente. Un medicament cu o solubilitate atât de slabă în apă încât concentraţiile terapeutice ale medicamentului nelegat (activ) nu pot fi menţinute în mod normal, poate fi un agent foarte eficient. Complexul albumină-medicament acţionează ca un rezervor prin furnizarea de concentraţii suficient de mari de medicament liber pentru a provoca un răspuns farmacologic la receptor.

Legarea de proteine poate limita, de asemenea, accesul la anumite compartimente ale corpului. Placenta este capabilă să blocheze trecerea proteinelor de la circulaţia maternă la cea fetală. Astfel, medicamentele care în mod normal ar fi de aşteptat să traverseze bariera placentară şi posibil să dăuneze fătului sunt reţinute în circulaţia maternă, legate de proteinele serice ale mamei.

De asemenea, legarea de proteine poate prelungi durata de acţiune a medicamentului. Complexul medicament-protein este prea mare pentru a trece prin membranele glomerulare renale, prevenind excreţia rapidă a medicamentului. Legarea de proteine limitează cantitatea de medicament disponibilă pentru biotransformare (vezi mai târziu în acest capitol şi Capitolul 3) şi pentru interacţiunea cu situsurile receptorilor specifice. Pentru

De exemplu, suramina tripanocid polar mare rămâne în organism sub formă legată de proteine timp de 3 luni (t1/2 = 50 de zile). Doza de întreţinere pentru acest medicament se bazează pe administrarea săptămânală. La început, acest lucru ar putea părea a fi un avantaj pentru pacient. Poate fi, dar înseamnă şi că, în cazul în care pacientul are reacţii adverse grave, va fi necesară o perioadă semnificativă de timp înainte ca concentraţia medicamentului să scadă sub nivelurile toxice.

Fenomenul de legare medicament-proteină poate duce la unele interacţiuni medicament-medicament semnificative clinic, care rezultă atunci când un medicament înlocuieşte pe altul de la locul de legare pe albumină. Un număr mare de medicamente pot înlocui warfarina anticoagulantă din locurile sale de legare la albumină. Aceasta creşte concentraţia efectivă de warfarină la receptor, ceea ce duce la creşterea timpului de protrombină (timp crescut de formare a cheagurilor) şi potenţiale hemoragie.

Depozite de ţesuturi

Medicamentul poate fi depozitat şi în depozite de ţesuturi. Grăsimea neutră reprezintă aproximativ 20% până la 50% din greutatea corporală şi constituie un depozit de importanţă considerabilă. Cu cât medicamentul este mai lipofil, cu atât este mai probabil să se concentreze în aceste depozite inerte farmacologic. Concentraţia de tiopental barbituric

lipofil cu acţiune ultrascurtă scade rapid sub concentraţia efectivă după administrare. Dispare în proteinele tisulare, se redistribuie în grăsimea corporală şi apoi difuzează încet înapoi din depozitele de ţesuturi, dar în concentraţii prea scăzute pentru un răspuns farmacologic. Astfel, doar tiopentalul administrat iniţial este prezent în concentraţii suficient de mari pentru a se combina cu receptorii săi. Tiopentalul rămas difuzează din depozitele de ţesut în circulaţia sistemică în concentraţii prea mici pentru a fi eficient (Fig. 2.1), este metabolizat în ficat şi este excretat.

În general, modificările structurale din seria barbituricelor (vezi capitolul 12) care favorizează împărţirea în depozitele de ţesut lipidic reduc durata de acţiune, dar cresc depresia sistemului nervos central (SNC). În schimb, barbituricele cu cel mai lent început de acţiune şi cea mai lungă durată de acţiune conţin lanţurile laterale mai polare. Acest ultim grup de barbiturice intră şi iese din SNC mai lent decât tiopentalul mai lipofil.

Metabolismul medicamentelor

Toate substanţele din sistemul circulator, inclusiv medicamentele, metaboliţii şi nutrienţii, vor trece prin ficat. Majoritatea moleculelor absorbite din tractul gastrointestinal intră în vena portă şi sunt transportate iniţial în ficat. O proporţie semnificativă a unui medicament va fi împărţită sau transportată în hepatocit, unde poate fi metabolizată de enzimele hepatice în substanţe chimice inactive în timpul călătoriei iniţiale prin ficat, prin ceea ce este cunoscut sub numele de efectul de primă trecere (vezi capitolul 3).

Lidocaina este un exemplu clasic al semnificaţiei efectului de primă trecere. Peste 60% din acest agent antiaritmic anestezic local este metabolizat în timpul trecerii sale iniţiale prin ficat, ceea ce face ca administrarea orală să fie imposibilă. Când se utilizează pentru aritmii cardiace, se administrează intravenos. Acest metabolism rapid al lidocainei este folosit în avantaj la stabilizarea unui pacient cu aritmii cardiace. Dacă se administrează intravenos prea multă lidocaină, răspunsurile toxice vor tinde să scadă din cauza biotransformării rapide la metaboliţi inactivi. O înţelegere a situsului metabolic labil al lidocainei a condus la dezvoltarea analogului primar de amină tocainidă. Spre deosebire de timpul de înjumătăţire al lidocainei de mai puţin de 2 ore, timpul de înjumătăţire al tocainidei este de aproximativ 15 ore, cu 40% din medicament excretat nemodificat. Dezvoltarea agenţilor antiaritmici activi oral este discutată mai detaliat în capitolul 19.

Un studiu al destinului metabolic al unui medicament este necesar pentru toate produsele medicamentoase noi. Adesea se constată că metaboliţii sunt şi ei activi. Uneori metabolitul

este molecula activă farmacologic. Acești metaboliți ai medicamentelor pot furniza piste pentru investigații suplimentare ale unor produse potențial noi. Exemple de medicament părinte inactiv care este convertit într-un metabolit activ includ agentul antiinflamator nesteroidian sulindac care este redus la metabolitul sulfurat activ, imunosupresorul azatioprină fiind scindat la antimetabolitul purinic 6-mercaptopurină și antimetaboliți purinici și pirimidină și antivirale.

agenții fiind conjugați cu forma lor nucleotidă (aciclovir fosforilat la aciclovir trifosfat). Adesea, atât medicamentul părinte, cât și metabolitul său sunt activi, ceea ce a condus la produse comerciale suplimentare, în loc să fie comercializat doar unul. Aproximativ 75% până la 80% din fenacetină (acum retrasă de pe piața din SUA) este transformată în acetaminofen. În seria antidepresivelor triciclice (vezi capitolul 12), imipramina și amitriptilina sunt N-demetilate la desipramină și, respectiv, nortriptilină. Toți cei patru compuși au fost comercializați în Statele Unite. Metabolismul medicamentelor este discutat mai pe larg în capitolul 3.

Deși metabolismul unui medicament poate fi o sursă de frustrare pentru chimistul medicinal, farmacistul și medic și poate duce la inconveniente și probleme de complianță cu pacientul, este norocos că organismul are capacitatea de a metaboliza molecule străine (xenobiotice). În caz contrar, multe dintre aceste substanțe ar putea rămâne în organism ani de zile. Aceasta a fost plângerea împotriva anumitor poluanți chimici lipofili, inclusiv insecticidul, cândva foarte popular, diclorodifeniltricloretan (DDT). După ce intră în organism, aceste substanțe chimice se află în țesuturile corpului, difuzând încet din depozite și dăunând potențial individului pe o bază cronică timp de câțiva ani. Ele pot locui, de asemenea, în țesuturile animalelor alimentare comerciale care au fost sacrificate înainte ca medicamentul să fie spălat din organism.

Excreţie

Principala cale de excreţie a unui medicament şi a metaboliţilor săi este prin rinichi. Pentru unele medicamente, circulaţia enterohepatică (Fig. 2.1), în care medicamentul reintră în tractul intestinal din ficat prin canalele biliare, poate fi o parte importantă a distribuţiei agentului în organism şi a căii de excreţie. Fie medicamentul, fie metabolitul medicamentului poate reintra în circulaţia sistemică trecând din nou prin mucoasa intestinală. O parte din oricare poate fi, de asemenea, excretată în fecale. Mamele care alăptează trebuie să fie îngrijorate, deoarece medicamentele şi metaboliţii lor pot fi excretaţi în laptele uman şi pot fi ingeraţi de sugarul care alăptează.

Ar trebui să păstraţi un sentiment de perspectivă atunci când învăţaţi despre metabolismul medicamentelor. După cum sa explicat în capitolul 3, metabolismul medicamentelor poate fi conceptualizat ca având loc în două etape sau faze. Metaboliţii intermediari care sunt activi farmacologic sunt produşi de obicei prin reacţii de fază I. Produsele din chimia de fază I sunt transformate în produse finale inactive, de obicei solubile în apă, prin reacţii de fază II. Acestea din urmă, numite în mod obişnuit reacţii de conjugare, pot fi considerate reacţii sintetice care implică adăugarea de substituenţi solubili în apă. În metabolismul uman al medicamentelor, principalele reacţii de conjugare adaugă acid glucuronic, sulfat sau glutation. În mod evident, medicamentele care se leagă de proteinele serice sau prezintă o împărţire favorabilă în depozitele de ţesuturi vor fi metabolizate şi excretate mai lent din motivele discutate anterior.

Aceasta nu înseamnă că medicamentele care rămân în organism pentru perioade mai lungi de timp pot fi administrate în doze mai mici sau pot fi luate de mai puţine ori pe zi de către pacient. Mai multe variabile determină regimurile de dozare, dintre care afinitatea medicamentului pentru receptor este crucială. Reexaminaţi Reacţia 2.1 şi Figura 2.1. Dacă echilibrul nu favorizează formarea complexului medicament-receptor, trebuie administrate doze mai mari şi de obicei mai frecvente. Mai mult, dacă este favorizată împărţirea în depozite de ţesut sau degradarea metabolică şi/sau excreţia, va fi nevoie de mai mult medicament şi, de obicei, de administrare mai frecventă pentru a menţine concentraţiile terapeutice la receptor.

Receptorul

Cu posibila excepţie a anestezicelor generale (vezi capitolul 22), modelul de lucru pentru un răspuns farmacologic constă în legarea unui medicament de un receptor specific. Mulţi receptori de medicamente sunt aceiaşi cu cei utilizaţi de liganzii produşi endogen. Agenţii colinergici interacţionează cu aceiaşi receptori ca şi neurotransmiţătorul acetilcolina.

Corticosteroizii sintetici se leagă de aceiaşi receptori ca şi cortizonul şi hidrocortizonul. Adesea, receptorii pentru acelaşi ligand se găsesc în diferite ţesuturi din organism. Agenţii antiinflamatori nesteroidieni (vezi capitolul 26) inhibă ciclooxigenaza, enzimă care formează prostaglandine, care se găseşte în aproape fiecare ţesut. Această clasă de medicamente are o listă lungă de efecte secundare cu multe plângeri ale pacienţilor. Reţineţi

în Figura 2.1 că, în funcţie de receptorii care conţin medicamentul legat, pot exista efecte dorite sau nedorite. Acest lucru se datorează faptului că diferiţi receptori cu cerinţe structurale similare se găsesc în mai multe organe şi ţesuturi. Astfel, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene se combină cu receptorii de ciclooxigenază de la locul inflamaţiei şi receptorii de ciclooxigenază nedoriţi din mucoasa gastrointestinală, provocând disconfort sever şi uneori ulceraţii. Se spune că unul dintre antihistaminicele de a doua generaţie, fexofenadina, provoacă mai puţină sedare, deoarece nu pătrunde uşor în bariera hemato-encefalică. Motivul este că mai puţin din acest antihistaminic este disponibil pentru receptorii din SNC, care sunt responsabili pentru răspunsul de sedare caracteristic antihistaminicelor. Spre deosebire de aceasta, unele antihistaminice sunt utilizate pentru activitatea lor depresivă a SNC deoarece o proporţie semnificativă din doza administrată traversează bariera hematoencefalică în raport cu legarea de receptorii histaminici H1 din periferie.

Deşi este normal să ne gândim la efectele secundare ca fiind nedorite, acestea pot fi uneori benefice şi pot duce la produse noi. Dezvoltarea cu succes a agenţilor hipoglicemianţi orali utilizaţi în tratamentul diabetului a început atunci când s-a constatat că anumite sulfonamide au un efect hipoglicemiant. Cu toate acestea, o problemă reală în terapia medicamentoasă este respectarea pacientului în a lua medicamentul conform instrucţiunilor. Medicamentele care provoacă probleme grave şi disconfort tind să fie evitate de către pacienţi.

În acest moment, să presupunem că medicamentul a intrat în circulaţia sistemică (Fig. 2.1), a trecut prin barierele lipidice şi va intra acum în contact cu receptorul. După cum este ilustrat în Reacţia 2.1, acesta este un proces de echilibru. O bună capacitate de a se potrivi cu receptorul favorizează legarea şi răspunsul farmacologic dorit. În schimb, o potrivire slabă favorizează reacţia inversă. Cu doar o cantitate mică de medicament legată de receptor, va exista un efect farmacologic mult mai mic. Dacă cantitatea de medicament legată de receptor este prea mică, este posibil să nu existe un răspuns perceptibil. Multe variabile contribuie la legarea unui medicament de receptor. Acestea includ clasa structurală, forma 3D a moleculei şi tipurile de legături chimice implicate în legarea medicamentului la receptor.

Majoritatea medicamentelor care aparţin aceleiaşi clase farmacologice au anumite caracteristici structurale în comun. Barbituricele acţionează asupra receptorilor specifici ai SNC, provocând efecte depresive; hidantoinele acţionează asupra receptorilor SNC, producând un răspuns anticonvulsivant; benzodiazepinele se combină cu receptorii acidului y-aminobutiric (GABA), rezultând activitate anxiolitică; steroizii pot fi împărţiţi în clase precum corticosteroizi, steroizi anabolizanţi, progestativi şi estrogeni, fiecare acţionând asupra unor receptori specifici; agenţii antiinflamatori nesteroidieni inhibă enzimele necesare pentru cascada de prostaglandine; penicilinele şi cefalosporinele inhibă enzimele necesare pentru a construi peretele celular bacterian; iar tetraciclinele acţionează asupra ribozomilor bacterieni.

Odată cu izolarea şi caracterizarea receptorilor devenind o întâmplare comună, este greu de realizat că conceptul de receptori a început ca un postulat. Se realizase

Capitolul 2 # Strategii de proiectare a medicamentelor 9 moleculele cu anumite caracteristici structurale ar elucida un răspuns biologic specific. Modificări foarte uşoare ale structurii ar putea determina modificări semnificative ale activităţii biologice. Aceste variaţii structurale ar putea creşte sau scădea activitatea sau pot schimba un agonist într-un antagonist. Această interpretare timpurie şi fundamental corectă a cerut ca medicamentul (ligand) să se potrivească pe o suprafaţă (receptorul) care avea cerinţe structurale destul de stricte pentru legarea corectă a medicamentului. Modelul de receptor iniţial s-a bazat pe un concept rigid de blocare şi cheie, medicamentul (cheia) potrivindu-se într-un receptor (lacăt). A fost folosit pentru a explica de ce anumite atribute structurale produc o acţiune farmacologică previzibilă. Acest model este încă util, deşi trebuie să ne dăm seama că atât medicamentul, cât şi receptorul pot avea o flexibilitate considerabilă. Grafica moleculară, folosind programe care calculează conformaţiile preferate ale medicamentului şi receptorului, arată că receptorul poate suferi o ajustare în structura 3D atunci când medicamentul intră în contact. Folosind limbajul erei spaţiale, medicamentul se acoperă cu receptorul.

Receptorii mai complecşi sunt acum izolaţi, caracterizaţi şi donaţi. Primii receptori care au fost izolaţi şi caracterizaţi au fost situsurile reactive şi de reglare ale enzimelor. Acetilcolinesteraza, dihidrofolat reductază, angiotensina şi enzima de conversie a proteazei virusului imunodeficienţei umane (HIV) sunt exemple de enzime ale căror situsuri active (receptorii) au fost modelate. Majoritatea receptorilor de medicamente sunt probabil receptori pentru liganzi naturali utilizaţi pentru a regla biochimia şi funcţia celulară şi pentru a comunica între celule. Receptorii includ o regiune relativ mică a unei macromolecule, care poate fi o enzimă izolabilă, o componentă structurală şi funcţională a unei membrane celulare sau o substanţă intracelulară specifică, cum ar fi o proteină sau un acid nucleic. Regiunile specifice ale acestor macromolecule sunt vizualizate ca fiind orientate în spaţiu într-o manieră care permite grupărilor lor funcţionale să interacţioneze cu grupările funcţionale complementare ale medicamentului. Această interacţiune iniţiază schimbări în structura şi funcţia macromoleculei, care conduc în cele din urmă la răspunsul biologic observabil. Conceptul de zone funcţionale orientate spaţial care formează un receptor duce direct la cerinţe structurale specifice pentru grupurile funcţionale ale unui medicament, care trebuie să completeze receptorul.

Acum este posibil să izolaţi receptorii legaţi de membrană, deşi este încă dificil de elucidat chimia lor structurală, deoarece odată separaţi de membranele celulare, aceşti receptori îşi pot pierde forma nativă. Acest lucru se datorează faptului că membrana este necesară pentru a menţine receptorul în structura sa terţiară corectă. O metodă de izolare a receptorului este cromatografia de afinitate. În această tehnică, un ligand, adesea o moleculă modificată de medicament cunoscută că se combină cu receptorul, este ataşat la o fază de suport cromatografică. O soluţie care conţine receptorul dorit este trecută peste această

coloană. Receptorul se va combina cu ligand. Este obișnuit să se adauge o grupare reactivă chimic la medicament, având ca rezultat legarea covalentă între receptor și medicament. Complexul medicament-receptor este spălat din coloană și apoi caracterizat în continuare.

O tehnică mai recentă folosește ADN recombinant. Gena pentru receptor este localizată și donată. Este transferat într-o bacterie, drojdie sau animal, care apoi produce receptorul în cantități suficient de mari pentru a permite studii suplimentare. Uneori este posibil să se determine secvența ADN a genei donate. Prin utilizarea codului genetic pentru aminoacizi, secvența de aminoacizi a componentei proteice a receptorului poate fi determinată, iar receptorul apoi modelat,

producând o formă 3D estimată. Modelul pentru receptor devine șablon pentru proiectarea de noi liganzi. Cartografierea genomului a crescut foarte mult informațiile despre receptori. Pe lângă genomul uman, compoziția genetică a virușilor, bacteriilor, ciupercilor și paraziților a crescut locurile posibile de acțiune a medicamentelor. Noul domeniu al proteomicii studiază proteinele produse de genele structurale.

Discuția anterioară din acest capitol subliniază faptul că membrana celulară este o structură foarte organizată, dinamică, care interacționează cu molecule mici în moduri specifice; accentul său este pus pe componenta dublu strat lipidic a acestei structuri complexe. Componentele receptorilor ale membranelor par a fi în principal proteine. Ele constituie o regiune foarte organizată, împletită a membranei celulare. Același tip de specificitate moleculară observată în proteine precum enzimele și anticorpii este, de asemenea, o proprietate a receptorilor de medicamente. Natura legăturii amidice din proteine oferă o oportunitate unică pentru formarea de multiple legături interne de hidrogen, precum și formarea internă a legăturilor hidrofobe, van der Waals și ionice de către grupurile de lanț lateral, conducând la astfel de structuri organizate precum "-helix, care conține aproximativ patru reziduuri de aminoacizi pentru fiecare tură a helixului. O structură organizată a proteinei ar menține lanțurile laterale de aminoacizi în poziții relativ fixe în spațiu și disponibile pentru interacțiuni specifice cu o moleculă mică.

Proteinele pot adopta multe conformații diferite în spațiu fără a-și rupe legăturile amidice covalente. Ele pot trece de la structuri foarte înfășurate la structuri parțial dezorganizate, cu părți ale moleculei existente în lanțuri aleatoare sau structuri de foi pliate, contingente de mediu. În monostratul unei membrane celulare, interacțiunea unei molecule străine mici cu o proteină organizată poate duce la o schimbare semnificativă a proprietăților structurale și fizice ale membranei. Astfel de modificări ar putea fi evenimentele inițiale în răspunsul țesutului sau organului la un medicament, cum ar fi efectele de translocare ionică produse de interacțiunea acetilcolinei și receptorul colinergic.

Corpul mare de informații disponibile acum despre relațiile dintre structura chimică și activitatea biologică susține puternic conceptul de receptori flexibili. Potrivirea medicamentelor pe sau în macromolecule este rareori un proces absolut sau nimic, așa cum este ilustrat de conceptul de blocare și cheie anterior al unui receptor. Mai degrabă, legarea sau inserarea parțială a grupurilor de dimensiuni moderate pe sau într-o pungă

macromoleculară pare a fi un proces continuu, cel puțin într-un interval limitat, așa cum este indicat de creșterea și scăderea regulată frecventă a activității biologice pe măsură ce se urcă o serie omoloagă de medicamente. O serie de asocieri productive între medicament și receptor pot fi ilustrate, ceea ce duce la răspunsuri agoniste, cum ar fi cele produse de medicamentele colinergice și adrenergice. În mod similar, asocierile puternice pot duce la modificări neproductive ale configurației macromoleculei, conducând la un răspuns antagonic sau blocant, cum ar fi cel produs de agenții anticolinergici și inhibitorii de protează HIV. Deși unitatea structurală fundamentală a receptorului medicamentului este în general considerată a fi proteina, ea poate fi completată de asocierile sale cu alte unități, cum ar fi mucopolizaharidele și acizii nucleici.

Oamenii (și mamiferele în general) sunt organisme foarte complexe care au dezvoltat sisteme de organe specializate. Nu este surprinzător faptul că receptorii nu sunt distribuiți în mod egal în întregul corp. Acum se realizează că, în funcție de organul în care se află, aceeași clasă de receptori se poate comporta diferit. Acest lucru poate fi avantajos prin focalizarea terapiei medicamentoase pe un anumit sistem de organe, dar poate provoca, de asemenea, răspunsuri adverse la medicamente, deoarece medicamentul exercită două răspunsuri diferite în funcție de localizarea receptorilor. Un exemplu este modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM). Ele nu pot fi clasificate pur și simplu ca agoniști sau antagoniști. Mai degrabă, ei pot fi considerați agoniști și antagoniști variabili. Selectivitatea lor este foarte complexă deoarece depinde de organul în care se află receptorul.

Această complexitate poate fi ilustrată cu tamoxifen și raloxifen (Fig. 2.2). Tamoxifenul este utilizat pentru cancerul de sân sensibil la estrogen și pentru reducerea pierderii osoase din osteoporoză. Din păcate, tratamentul prelungit crește riscul de cancer endometrial din cauza răspunsului receptorilor uterini de estrogen. Astfel, tamoxifenul este un antagonist de estrogen în glanda mamară și un agonist în uter și os. În schimb, raloxifenul nu pare să aibă o proprietate agonistă în uter, dar, ca și tamoxifenul, este un antagonist la sân și un agonist în os.

Figura 2.2 • SERM-uri selective.

Figura 2.3 • Exemple de inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5.

Există o mare varietate de fosfodiesteraze în tot organismul. Aceste enzime hidrolizează esterii fosfatici ciclici ai adenozin monofosfatului (cAMP) şi guanozin monofosfatului (cGMP). Deşi substraturile pentru această familie de enzime sunt cAMP şi cGMP, există diferenţe în situsurile active. Figura 2.3 ilustrează trei medicamente utilizate pentru tratarea disfuncţiei erectile (sildenafil, tadalafil şi vardenafil). Aceste trei profită de diferenţele dintre cerinţele structurale ale situsului activ dintre fosfodiesteraza de tip 5 şi celelalte fosfodiesteraze. Au un rol important in mentinerea unui stil de viata dorit: tratamentul disfunctiei erectile cauzate de diverse afectiuni medicale. Medicamentele aprobate pentru această indicaţie au fost descoperite întâmplător. Scopul a fost de a dezvolta un tratament mai nou al anginei. Abordarea a fost de a dezvolta inhibitori de fosfodiesteraza care ar prelungi activitatea cGMP. Rezultatul final au fost medicamente care nu erau inhibitori eficienţi ai fosfodiesterazei care ar trata angina, dar erau inhibitori eficienţi ai celui găsit în corpul cavernos. Vasodilataţia din acest organ duce la erecţia penisului.

Rezumat

Unul dintre obiective este de a proiecta medicamente care vor interacţiona cu receptorii la anumite ţesuturi. Există mai multe modalităţi de a face acest lucru, inclusiv (a) modificarea moleculei, care, la rândul său, poate modifica biodistribuţia; (b) căutarea structurilor care prezintă specificitate crescută pentru receptorul ţintă care va produce răspunsul farmacologic dorit în timp ce scade afinitatea pentru receptorii nedoriţi care produc răspunsuri adverse; şi (c) abordarea încă experimentală de ataşare a medicamentului la un anticorp monoclonal (a se vedea capitolul 5) care se va lega de un antigenic tisular specific

pentru anticorp. Biodistribuţia poate fi modificată prin modificarea solubilităţii medicamentului, îmbunătăţirea capacităţii acestuia de a rezista metabolizării (de obicei în ficat), modificarea formulării sau caracteristicile fizice ale medicamentului şi schimbarea căii de administrare. Dacă o moleculă de medicament poate fi proiectată astfel încât legarea ei la receptorul dorit să fie îmbunătăţită în raport cu receptorul nedorit şi biodistribuţia rămâne favorabilă, pot fi administrate doze mai mici de medicament. Aceasta, la rândul său, reduce cantitatea de medicament disponibilă pentru legarea la acei receptori responsabili de efectele sale adverse.

Chimistul medicinal se confruntă cu mai multe provocări în proiectarea unei molecule bioactive. O potrivire bună la un receptor specific este de dorit, dar în mod normal ar fi de aşteptat ca medicamentul să se disocieze de receptor în cele din urmă. Specificitatea receptorului ar minimiza efectele secundare. Este de aşteptat ca medicamentul să cureţe organismul într-un timp rezonabil. Rata sa de degradare metabolică ar trebui să permită programe rezonabile de dozare şi, în mod ideal, administrarea orală. De multe ori, medicamentul ales pentru vânzările comerciale a fost selectat dintre sute de compuşi care au fost testaţi. De obicei, este un produs de compromis care satisface o nevoie medicală, demonstrând în acelaşi timp o bună acceptare a pacientului.

0 PROPRIETĂŢI ACID-BAZICE

Majoritatea medicamentelor folosite astăzi pot fi clasificate ca acizi sau baze. După cum se observă pe scurt, un număr mare de medicamente se pot comporta fie ca acizi, fie ca baze, pe măsură ce îşi încep călătoria către pacient în diferite forme de dozare şi ajung în circulaţie sistemică. Proprietăţile acido-bazice ale unui medicament pot influenţa foarte mult biodistribuţia şi caracteristicile de partiţionare.

De-a lungul anilor, au fost dezvoltate cel puţin patru definiţii majore ale acizilor şi bazelor. Modelul utilizat în mod obişnuit în farmacie şi biochimie a fost dezvoltat independent de Lowry şi Brpnsted. În definiţia lor, un acid este definit ca donor de protoni şi o bază este definită ca acceptor de protoni. Observaţi că pentru o bază, nu se menţionează ionul hidroxid. În modelul Br0nsted-Lowry, reacţia acid plus bază poate fi exprimată astfel:

Acid + bază Acid conjugat + bază conjugată

(Rx. 2.3)

Acid/bază-conjugat Acid/conjugat

Perechi de baze

Perechi reprezentative de acizi cu bazele lor conjugate şi bazele cu acizii lor conjugaţi sunt prezentate în Tabelul 2.1. Studiul atent al acestui tabel arată că apa funcţionează ca acceptor de protoni (bază) în reacţiile a, c, e, g, i, k şi m şi ca donor de protoni (bază) în reacţiile b, d, f, h, j, l şi n. Prin urmare, apa este cunoscută ca o substanţă amfoteră. Apa poate fi fie o bază slabă care acceptă un proton pentru a forma protonul hidratat puternic acid sau ionul de

hidroniu H3O+ (reacţiile a, c, e, g, i, k şi m), fie un acid slab care donează un proton pentru a forma anionul hidroxid puternic bazic (acceptând protoni) OH_ (reacţiile b, j, l, f şi n, j, l, f şi n).

Reţineţi, de asemenea, schimbarea dintre formele neionizate şi ionizate în Tabelul 2.1. Exemple de acizi neionizaţi care îşi donează protonii formând baze conjugate ionizate sunt acid acetic-acetat (reacţia g), fenobarbital-fenobarbituric (reacţia i) şi zaharină-zaharat (reacţia k). În contrast, exemple de acizi ionizaţi care produc baze conjugate neionizate sunt clorură de amoniu-amoniac (reacţia e) şi clorhidratul de efedrină (reacţia m). O schimbare similară între formele neionizate şi ionizate este observată cu bazele şi acizii lor conjugaţi. Exemple de baze neionizate care produc acizii lor conjugaţi ionizaţi includ amoniacul şi amoniul (reacţia f) şi efedrina şi efedrina protonată (reacţia n). În timp ce exemple de baze ionizate care produc acizi conjugaţi neionizati sunt acetat care formează acid acetic (reacţia h), fenobarbituric care dă fenobarbital (reacţia j) şi zaharat care dă zaharină (reacţia l). Oricât de complicat ar părea la început, acizii conjugaţi şi bazele conjugate nu sunt altceva decât produsele unei reacţii acido-baze. Cu alte cuvinte, ele apar în dreapta săgeţilor de reacţie.

Exemple reprezentative de medicamente acide importante din punct de vedere farmaceutic sunt enumerate în Tabelul 2.1. Fiecare acid, sau donor de protoni, produce o bază conjugată. Acesta din urmă este produsul după pierderea protonului din acid. Bazele conjugate variază de la ionul clorură (reacţia a), care nu acceptă un proton în medii apoase, până la efedrina (reacţia h), care este un acceptor de protoni excelent.

Puterea acidului

În timp ce orice reacţie acido-bazică poate fi scrisă ca o reacţie de echilibru, s-a încercat în Tabelul 2.1 să se indice care secvenţe sunt unidirecţionale sau prezintă doar o mică inversare. Pentru acidul clorhidric (reacţia a), baza conjugată, Cl_, este o bază atât de slabă încât, în esenţă, nu funcţionează ca acceptor de protoni. Într-o manieră similară, apa este un acid conjugat atât de slab încât există puţină reacţie inversă care implică apa care donează un proton anionului hidroxid al hidroxidului de sodiu (reacţia b).

Două întrebări logice de pus în acest moment sunt cum se prezice în ce direcţie se află o reacţie acido-bazică şi în ce măsură reacţia se duce la finalizare. Măsurarea fizico-chimică comună care conţine aceste informaţii este cunoscută sub numele de pKa. pKa este logaritmul negativ al constantei de echilibru modificate, Ka (Ec. 2.1), pentru o reacţie acido-bazică scrisă astfel încât apa să fie baza sau acceptorul de protoni (reacţiile a, c, e, g, i, k, m, Tabelul 2.1).

[conj. acid][conj. baza]

Ka - acid (Ec. 2.1)

Ecuaţia 2.1 se bazează pe Rx. 2.3. Parantezele pătrate indică concentraţiile molare. Deoarece concentraţia molară de apă (baza în aceste reacţii acido-bazice) este considerată constantă în soluţiile diluate utilizate în farmacie şi medicină, aceasta este încorporată în Ka. Rescriind ecuaţia 2.1 luând logaritmul negativ al lui Ka, rezultă ecuaţia familiară Henderson-Hasselbalch (Ecuaţia 2.2).

nH _n K + ln„[bază conjunctivă] pH - pKa + log [adăugaţi]

Avertizare! Este important să recunoaştem că un pKa pentru o bază este în realitate pKa al acidului conjugat (donator de acid sau formă protonată, BH+) al bazei. pKa este enumerat în apendice ca 9,6 pentru efedrina şi ca 9,3 pentru amoniac. În realitate, acesta este pKa al formei protonate, cum ar fi clorhidratul de efedrină (reacţia m în Tabelul 2.1) şi respectiv clorură de amoniu (reacţia e în Tabelul 2.1). Acest lucru este confuz pentru studenţi, farmacişti, clinicieni şi oameni de ştiinţă cu experienţă. Este esenţial ca chimia medicamentului să fie înţeleasă atunci când se interpretează o valoare pKa. Când citiţi tabelele cu valorile pKa, cum ar fi cele găsite în apendice, trebuie să realizaţi că valoarea enumerată este pentru forma donor de protoni a moleculei, indiferent de forma indicată de nume. A se vedea Tabelul 2.2 pentru câteva exemple lucrate despre modul în care pKa este utilizat pentru a calcula pH-urile soluţiilor, raporturile necesare de [bază conjugată]/[acid] şi procentul de ionizare (discutat mai târziu) la pH-uri specifice.

Cât de puternici sau slabi sunt acizii ale căror reacţii în apă sunt ilustrate în tabelul 2.1? Amintiţi-vă că Kas sau pKa sunt constante de echilibru modificate care indică măsura în care acidul (donatorul de protoni) reacţionează cu apa pentru a forma acid conjugat şi baza conjugată. Echilibrul pentru un acid puternic (pKa scăzut) în apă se află la dreapta, favorizând formarea produselor (acid conjugat şi bază conjugată). Echilibrul pentru un acid slab (pKa ridicat) în apă se află la stânga, ceea ce înseamnă că acidul conjugat este un donor de protoni mai bun decât acidul părinte sau că baza conjugată este un bun acceptor de protoni.

Referiţi-vă la ecuaţia 2.1 şi, folosind valorile Ka din Tabelul 2.3, înlocuiţi termenul Ka pentru fiecare dintre acizi. Pentru

TABEL 2.1 Exemple de reacţii acido-bazice (cu excepţia acidului clorhidric, a cărui bază conjugată [Cl_] nu are proprietăţi de bază în apă şi hidroxidului de sodiu, care generează hidroxid, reacţia bazei conjugate în apă este prezentată pentru fiecare acid)

Acid

+ Baza

Acid conjugat + Conjugat

Baza

Acid clorhidric

HCI

Hidroxid de sodiu

H2O +

fosfat dihidrogen de sodiu şi

H2PO4 (Na')a +

H2O +

Clorura de amoniu şi baza sa conjugată, amoniacul

NH4+(Cl“)a + H2O

H2O + NH3

Acid acetic şi baza sa conjugată, acetat de sodiu

CH3COOH + H2O

H2O + CH3COO“(Na+)a

Indometacina şi baza sa conjugată, indometacina sodică, prezintă chimia acido-bazică identică ca acidul acetic şi, respectiv, acetatul de sodiu.

Efedrina HCI şi baza sa conjugată, efedrina

aAnionul clorură şi cationul de sodiu sunt prezenţi numai pentru a menţine echilibrul de încărcare. Aceşti anioni nu joacă niciun alt rol acido-bazic.

TABELUL 2.2 Exemple de calcule care necesită pKa

1. Care este raportul dintre efedrina şi efedrina HCl (pKa 9,6) în tractul intestinal la pH 8,0? Utilizaţi ecuaţia 2.2.

8,0 = 9,6 +

[efedrina]

log [efedrina HCl]

-1,6

[efedrina]

[efedrina HCI] _ 0,025

TABEL 2.3 Valori reprezentative Ka şi pKa din reacţiile enumerate în tabelul 2.1 (vezi apendicele)

Numărul al cărui log este -1,6 este 0,025, ceea ce înseamnă că există 25 de părţi de efedrină pentru fiecare 1.000 de părţi de efedrin HCl în tractul intestinal al cărui mediu este pH 8,0.

2. Care este pH-ul unui tampon care conţine acid acetic 0,1-M (pKa 4,8) şi acetat de sodiu 0,08-M? Utilizaţi ecuaţia 2.2.

pH = 4,8 + log0,08 = 4,7

0,1

3. Care este pH-ul unei soluţii de acid acetic 0,1-M? Utilizaţi următoarea ecuaţie pentru a calcula pH-ul unei soluţii care conţine fie un acid HA sau BH+.

pH = pKa - log[acid] = 2 9

4. Care este pH-ul unei soluţii de acetat de sodiu 0,08-M? Amintiţi-vă, deşi aceasta este baza conjugată a acidului acetic, pKa este încă folosit. Termenul pK„ din ecuaţia următoare corectează pentru faptul că un acceptor de protoni (anion acetat) este prezent în soluţie. Ecuaţia pentru calcularea pH-ului unei soluţii care conţine fie o bază A sau B este

pH = pKw + pKa + log[bază] = 89

5.

Care este pH-ul unei soluţii de acetat de amoniu? pKa al cationului de amoniu (NH4+) este 9,3. Reţineţi întotdeauna că pKa se referă la capacitatea formei donor de protoni de a

elibera protonul în apă pentru a forma H3O+. Deoarece aceasta este sarea unui acid slab (NH4+) şi baza conjugată a unui acid slab (anion acetat), se utilizează următoarea ecuaţie. Reţineţi că concentraţia molară nu este o variabilă în acest calcul.

pH . pK" ţ pK- . 7.1

6. Care este procentul de ionizare a efedrinei HCI (pKa

9.6) într-un tract intestinal tamponat la pH 8,0 (vezi exemplul 1)? Utilizaţi ecuaţia 2.4 deoarece acesta este un acid BH+.

% ionizare =

100

1 _l_ 10(8,0-9,6)

= 97,6%

Doar 2,4% din efedrina este prezentă ca bază conjugată neionizată.

7. Care este procentul de ionizare a indometacinei (pKa 4,5) într-un tract intestinal tamponat la pH 8,0? Utilizaţi ecuaţia 2.3 deoarece acesta este un acid HA.

acid clorhidric, un Ka de 1,26 X 106 înseamnă că produsul dintre concentraţiile molare ale acidului conjugat, [H3O+], şi baza conjugată, |Cl I, este uriaş faţă de termenul numitor, [HCl]. Cu alte cuvinte, într-o soluţie apoasă de acid clorhidric nu există în esenţă HCI nereacţionat. La cealaltă extremă se află efedrina HCl cu un pKa de 9,6 sau un Ka de 2,51 X 10 10. Aici, numitorul reprezentând concentraţia efedrinei HCl predomină mult peste cel al produselor, care, în acest exemplu, este efedrina (bază conjugată) şi H3O+ (acid conjugat). Cu alte cuvinte, forma protonată a efedrinei este un donator de protoni foarte slab. Se ţine de proton. Efedrina liberă (baza conjugată în această reacţie) este un excelent acceptor de protoni.

O regulă generală pentru a determina dacă o substanţă chimică este un acid sau o bază puternic sau slab este

pKa <2: acid puternic; baza conjugată nu are proprietăţi de bază semnificative în apă

pKa 4 până la 6: acid slab; bază conjugată slabă

pKa 8 până la 10: acid foarte slab; baza conjugată devine mai puternică

pKa >12: în esenţă fără proprietăţi acide în apă; bază conjugată puternică

Această delimitare este doar aproximativă. Alte proprietăţi devin, de asemenea, importante atunci când se iau în considerare precauţii în manipularea acizilor şi bazelor. Fenolul are un pKa de 9,9, puţin mai mic decât cel al efedrinei HCI. De ce este considerat fenolul coroziv pentru piele, în timp ce efedrina HCl sau efedrina liberă sunt considerate inofensive atunci

când sunt aplicate pe piele? Fenolul are capacitatea de a se împărți prin straturile lipidice de protecție normală ale pielii. Datorită acestei proprietăți, acest acid extrem de slab poartă numele de acid carbolic. Astfel, pKa spune pur și simplu unei persoane proprietățile acide ale formei protonate a substanței chimice. Nu reprezintă nimic altceva cu privire la alte potențiale toxicități.

Ionizare procentuală

Folosind pKa al medicamentului, farmacistul din formularea sau compusul poate ajusta pH-ul pentru a asigura solubilitatea maximă în apă (forma ionică a medicamentului) sau solubilitatea maximă în medii nepolare (forma neionică). Aici devine importantă înțelegerea chimiei acido-bazice a medicamentului. Notă Reacțiile 2.4 și 2.5:

% ionizare = 1= 99,97%

1 + 10 (4,5 8,0)

Pentru toate scopurile practice, indometacina este prezentă numai ca bază conjugată anionic în acea regiune a intestinului tamponată la pH 8,0.

Acizii pot fi împărţiţi în două tipuri, HA şi BH+, pe baza formei ionice a acidului (sau a bazei conjugate). Acizii HA trec de la acizi neionizaţi la baze conjugate ionizate (Rx. 2.4). În schimb, acizii BH+ trec de la acizi ionizaţi (polari) la baze conjugate neionizate (nepolare) (Rx. 2.5). În general, acizii HA importanţi din punct de vedere farmaceutic includ acizii anorganici (de exemplu, HCl, H2SO4), enolii (de exemplu, barbituricele, hidantoinele), acizii carboxilici (de exemplu, acizii organici cu greutate moleculară mică, acizii arilacetici, acizii A-aril antranilici, acizii salicilici) şi, respectiv, amidele şi sulfonamidele (de exemplu, acizii şi sulfonamidele). Chimia este mai simplă pentru acizii BH+ importanţi din punct de vedere farmaceutic: toate sunt amine protonate. Un medicament polifuncţional poate avea mai multe pKa (de exemplu, amoxicilină). Starea ionică a acestuia din urmă se bazează pe starea ionică a amoxicilinei la pH fiziologic 7,4.

pKa1 = 2,4

Amo xici II in

Procentul de ionizare a unui medicament este calculat folosind ecuaţia 2.3 pentru acizii HA şi ecuaţia 2.4 pentru acizii BH+.

% ionizare = 1 + 1JJJKa_pH) (Ec. 2.3)

% ionizare = 1 + 10 (pH-pKa)

Un grafic al procentului de ionizare în raport cu pH-ul ilustrează modul în care gradul de ionizare poate fi schimbat semnificativ cu mici modificări ale pH-ului. Curbele pentru un acid HA (indometacin) şi BH+ (efedrina protonată, Tabelul 2.1, reacţia m) sunt prezentate în Figura 2.4. În primul rând, reţineţi că atunci când pH = pKa, compusul este ionizat 50% (sau 50% neionizat). Cu alte cuvinte, când pKa este egal cu pH-ul, concentraţia molară a acidului este egală cu concentraţia molară a bazei sale conjugate. În ecuaţia Henderson-Hasselbalch, pKa = pH când log [bază conjugată]/[acid] = 1. O creştere cu 1 unitate de pH de la pKa (creştere a alcalinităţii) face ca un acid HA (indometacin) să devină 90,9% în

forma de bază conjugată ionizată, dar are ca rezultat un acid BH+ (efedrin HCI) care scade procentul de ionizare la doar 9,1%. O creştere cu 2 unităţi de pH schimbă în esenţă un acid HA la ionizare completă (99%) şi un acid BH+ la forma de bază conjugată neionică (0,99%).

Exact opusul se vede atunci când mediul devine mai acid în raport cu valoarea pKa a medicamentului. Creşterea concentraţiei ionilor de hidrogen (scăderea pH-ului) va deplasa echilibrul spre stânga, crescând astfel concentraţia de acid şi scăzând concentraţia bazei conjugate. În cazul indometacinei, o scădere cu 1 unitate de pH sub pKa va creşte concentraţia de indometacin neionizat (protonat) la 9,1%. În mod similar, o scădere cu 2 unităţi de pH are ca rezultat doar 0,99% din indometacină să fie prezentă în forma de bază conjugată ionizată. Opusul se vede pentru acizii BH+. Procentul de efedră prezent ca acid ionizat (protonat) este de 90,9% la 1 unitate de pH sub pKa şi este de 99,0% la 2 unităţi de pH sub pKa. Aceste rezultate sunt rezumate în Tabelul 2.4.

Având în vedere aceste cunoştinţe, reveniţi la desenul amoxicilinei. La pH fiziologic, acidul carboxilic (acid HA; pKa1 2,4) va fi sub formă de carboxilat ionizat, amina primară (acid BH+; pKa2 7,4) va fi 50% protonată şi 50% sub formă de amină liberă, iar fenolul (acid HA; pKa3 9,6) va fi protonată sub formă neionată. Cunoaşterea procentului de ionizare face mai uşor de explicat şi de prezis de ce poate provoca utilizarea unor preparate

TABELUL 2.4 Ionizare procentuală în raport cu pKa

Ionizare (%)

probleme şi disconfort ca urmare a pH-ului extrem. Injecţia cu fenitoină (acid HA; pKa 8,3) trebuie ajustată la pH 12 cu hidroxid de sodiu pentru a asigura ionizarea completă şi pentru a maximiza solubilitatea în apă. În teorie, un pH de 10,3 va duce la 99,0% din medicament să fie o bază conjugată anioică solubilă în apă. Pentru a reduce şi mai mult concentraţia de fenitoină în forma acidă insolubilă şi pentru a menţine excesul de alcalinitate, pH-ul este ridicat la 12 pentru a obţine 99,98% din medicament în formă ionizată. Chiar şi atunci, un sistem cosolvent de 40% propilenglicol, 10% alcool etilic şi 50% apă pentru preparate injectabile este utilizat pentru a asigura o soluţie completă. Această soluţie foarte alcalină este iritante pentru pacient şi, în general, nu poate fi administrată ca amestec cu alte fluide intravenoase care sunt tamponate mai strâns la pH fiziologic 7,4. Această scădere a pH-ului ar duce la precipitarea din soluţie a fenitoinei unionizate părinte.

Tropicamida este un medicament anticolinergic administrat sub formă de picături pentru ochi pentru răspunsul său midriatic în timpul examinărilor oculare. Cu un pKa de 5,2, medicamentul trebuie tamponat aproape de pH 4 pentru a obţine o ionizare mai mare de 90%. Picăturile acide pentru ochi pot înţepa. Unii optometrişti şi oftalmologi folosesc picături pentru ochi anestezice local pentru a minimiza disconfortul pacientului. Singurul atom cu un pKa semnificativ este azotul piridinic. Azotul amidic nu are proprietăţi acido-bazice în medii apoase.

Ajustările pH-ului pentru a menţine solubilitatea în apă pot duce uneori la probleme de stabilitate chimică. Un exemplu este indometacina (acid HA; pKa 4,5), care este instabilă în medii alcaline. Prin urmare, forma de dozare lichidă orală preferată este o suspensie tamponată la pH 4 până la 5. Deoarece aceasta este aproape de pKa al medicamentului, doar 50% vor fi în formă solubilă în apă. Există o indicaţie medicală care necesită administrarea intravenoasă de indometacin la copiii prematuri. Forma de dozare intravenoasă este sarea de sodiu liofilizată (uscată prin congelare), care este reconstituită chiar înainte de utilizare.

Distribuţia medicamentelor şi pKa

pKa poate avea un efect pronunţat asupra farmacocineticii medicamentului. După cum sa discutat anterior, medicamentele sunt transportate în mediul apos al sângelui. Acele medicamente într-o formă ionizată vor tinde să se distribuie în organism mai rapid decât moleculele neionizate (nepolare). Cu puţine excepţii, medicamentul trebuie să părăsească mediul polar al plasmei pentru a ajunge la locul de acţiune. În general, medicamentele trec prin membranele nepolare ale pereţilor capilare, membranele celulare şi bariera hematoencefalică în formă neionizată (nepolară). Pentru acizii HA, acidul părinte este cel care va traversa cu uşurinţă aceste membrane (Fig. 2.5). Situaţia este exact inversă pentru

acizii BH+. Baza conjugată unionizată (amina liberă) este specia care traversează cel mai uşor membranele nepolare (Fig. 2.6).

Luaţi în considerare schimbarea mediului de pH experimentat de molecula de medicament administrată oral. Medicamentul întâlneşte mai întâi stomacul acid, unde pH-ul poate varia de la 2 la 6, în funcţie de prezenţa alimentelor. Acizii HA cu pKa de 4 până la 5 vor tinde să fie neionici şi să fie absorbiţi parţial prin mucoasa gastrică. (Principalul motiv pentru care majoritatea medicamentelor acide sunt absorbite din tractul intestinal, mai degrabă decât din stomac, este că microvilozităţile mucoasei intestinale oferă o suprafaţă mare faţă de cea găsită în mucoasa gastrică a stomacului.) În schimb, aminele (pKa 9-10) vor fi protonate (acizi BH+) în stomacul acid şi, de obicei, nu vor fi absorbite în mod uşor până când ajung la nivelul intestinului. Chiar şi aici, doar o parte din medicamentele care conţin amine vor fi în forma lor de bază conjugată nepolară (Fig. 2.4). Reţineţi că reacţiile prezentate în figurile 2.3 şi 2.4 sunt reacţii de echilibru cu valori Ka. Prin urmare, ori de câte ori forma nepolară fie a unui acid HA (ca acid), fie a unei baze B (baza conjugată a acidului BH+) trece de bariera lipidică, se va menţine raportul dintre baza conjugată şi acid (procentul de ionizare). Pe baza ecuaţiilor 2.3 şi 2.4, acest raport depinde de pKa (o constantă) şi de pH-ul mediului.

De exemplu, odată în circulaţia sistemică, pH-ul plasmatic de 7,4 va fi unul dintre determinanţii dacă medicamentul va tinde să rămână în mediul apos al sângelui sau să se repartizeze prin membranele lipidice în ţesutul hepatic pentru a fi metabolizat, în rinichi pentru excreţie, în depozitele tisulare sau în ţesutul receptor. Un exerciţiu util este de a calcula fie raportul [bază conjugată]/[acid] folosind ecuaţia Henderson-Hasselbalch (Ecuaţia 2.2) sau procentul

HA + H2O < H3O++ A~

lipide

Barieră

HA + H2O <=> H3o + +A"

Figura 2.5 • Trecerea acizilor HA prin barierele lipidice.

BH+ 4- H20 <=± H30+ + B

lipide

Barieră

BH+ 4- H20 <=* H30+ 4- B

Figura 2.6 • Trecerea acizilor BH+ prin barierele lipidice.

ionizare pentru efedrina (pKa 9,6; Ec. 2,4) şi indometacin (pKa 4,5; Echivalent 2,3) la pH 3,5 (stomac), pH 8,0 (intestin) şi pH 7,4 (plasmă) (vezi exemplele 1, 6 şi 7 în Tabelul 2.2).

Desigur, efectul legării proteinelor, discutat anterior, poate modifica foarte mult orice predicţie a biodistribuţiei bazată exclusiv pe pKa.

O PROIECTARE A MEDICAMENTELOR ASISTĂTATE DE CALCULATOR: METODE ANTICIPURIE

Iniţial, proiectarea noilor medicamente s-a bazat pe începerea cu o moleculă prototip, de obicei un produs natural şi efectuarea de modificări structurale. Exemplele includ hormoni steroizi bazaţi pe cortizon, testosteron, progesteron şi estrogen natural; medicamente adrenergice pe bază de epinefrină; anestezice locale pe bază de cocaină; analgezice opiacee pe bază de morfină; antibiotice pe bază de penicilină, cefalosporină şi tetraciclină. Exemple de molecule prototip care nu au fost de origine naturală includ fenotiazinele antipsihotice, bifosfonaţii pentru osteoporoză, benzodiazepinele indicate pentru diferite tratamente SNC. Deşi moleculele prototipice au produs progrese semnificative în tratarea bolilor, această abordare a dezvoltării medicamentelor se limitează la descoperirea iniţială a moleculei prototipice. Astăzi, este mai obişnuit să se adopte o abordare holistică care, acolo unde este posibil, implică înţelegerea etiologiei bolii şi a structurii receptorului de unde se va lega ligandul (medicamentul). Creşterea puterii computerului, împreună cu software-ul aplicabil, ambele la un cost rezonabil, a condus la abordări mai concentrate pentru dezvoltarea de noi medicamente. Metodologiile de calcul includ ecuaţii matematice care corelează structura cu activitatea biologică, căutarea în baze de date chimice pentru derivaţii şi andocarea rapidă a ligandului la receptor. Acesta din urmă necesită informaţii despre structura 3D a receptorului. Enzimele cristalizate iniţial erau receptorii comuni, iar aranjamentele lor spaţiale au fost determinate prin cristalografie cu raze X. Software-ul de astăzi poate calcula posibile structuri 3D de proteine, începând cu secvenţa de aminoacizi.

Predicţia statistică a activităţii farmacologice

Aşa cum modelarea matematică este folosită pentru a explica şi modela multe procese chimice, scopul chimiştilor medicinali a fost să cuantifice efectul unei modificări structurale asupra unui răspuns farmacologic definit. Acest lucru ar îndeplini trei obiective în proiectarea medicamentelor: (a) să prezică activitatea biologică în compuşii netestaţi, (b) să definească cerinţele structurale necesare pentru o potrivire bună între molecula de medicament şi receptor şi (c) să conceapă un set de testare de compuşi pentru a maximiza cantitatea de informaţii referitoare la cerinţele structurale pentru activitate dintr-un număr minim de compuşi testaţi. Acest aspect al chimiei medicinale este denumit în mod obişnuit relaţii cantitative structură-activitate (QSAR).

Scopurile studiilor QSAR au fost propuse pentru prima dată în jurul anilor 1865-1870 de Crum-Brown şi Fraser, care au arătat că modificarea chimică treptată a structurii moleculare a unei serii de otrăvuri a produs unele diferenţe importante în acţiunea lor.1 Ei au postulat că acţiunea fiziologică, ^, a unei molecule este o funcţie a constituţiei sale chimice, C.5.

<£ = f(C) (Ec. 2.5)

Ecuaţia 2.5 afirmă că o modificare definită a structurii chimice are ca rezultat o modificare previzibilă a acţiunii fiziologice. Problema devine acum una a structurii chimice definitorii numeric. Este încă un domeniu fertil de cercetare. Ceea ce s-a descoperit este că răspunsul biologic poate fi prezis din proprietăţi fizico-chimice, cum ar fi presiunea vaporilor, solubilitatea în apă, parametrii electronici, descriptorii sterici şi coeficienţii de partiţie (Ec. 2.6). Astăzi, coeficientul de partiţie a devenit cea mai importantă măsurătoare fizico-chimică pentru studiile QSAR. Reţineţi că ecuaţia 2.6 este ecuaţia pentru o dreaptă (Y = mx + b).

log BR = a(proprietatea fizico-chimica) + c (Ec. 2.6) unde

BR = un răspuns farmacologic definit, exprimat de obicei în milimoli, cum ar fi constanta inhibitorie K, doza eficientă la 50% dintre subiecţi (ED50), doza letală la 50% dintre subiecţi (DL50) sau concentraţia minimă inhibitorie (MIC). Este obişnuit să se exprime răspunsul biologic ca un reciproc, 1/BR sau 1/C

a = coeficientul de regresie sau panta dreptei c = termenul de interceptare pe axa y (când proprietatea fizico-chimică este egală cu zero)

Pentru a înţelege conceptele din următoarele câteva paragrafe, este necesar să ştiţi cum să interpretaţi concepte farmacologice definite, cum ar fi ED50, care este cantitatea de medicament necesară pentru a obţine răspunsul farmacologic definit la 50% dintre subiecţii testaţi. Să presupunem că ED50 al medicamentului A este de 1 mmol şi ED50 al medicamentului B este de 2 mmol. Medicamentul A este de două ori mai puternic decât medicamentul B. Cu alte cuvinte, cu cât ED50 este mai mic (sau ED90, LD50, MIC etc.), cu atât substanţa testată este mai puternică.

Valoarea logaritmică a variabilei dependente (concentraţia necesară pentru a obţine un răspuns biologic definit) este utilizată pentru liniarizarea datelor. După cum se arată mai târziu în acest capitol, QSAR-urile nu sunt întotdeauna liniare. Cu toate acestea, utilizarea logaritmilor este o tehnică statistică acceptabilă (luând reciproce obţinute dintr-un studiu Michaelis-Menton produce diagramele liniare Lineweaver-Burke găsite în orice manual de biochimie).

Acum, de ce răspunsul biologic este de obicei exprimat ca o reciprocă? Uneori, se obţine o relaţie mai validă statistic. Mai important, exprimarea răspunsului biologic ca reciprocă produce de obicei o pantă pozitivă (Fig. 2.7). Să examinăm următorul exemplu publicat (Tabelul 2.5). BR este LD100 (doza letală la 100% dintre subiecţi). Mecanismul morţii este depresia generală a SNC.

Cel mai letal compus din acest test a fost clorpromazina, cu un BR (LD100) de numai 0,00000631 mmol; iar cel mai puţin activ a fost etanolul, cu un BR de 0,087096 mmol. Cu alte cuvinte, este nevoie de aproximativ 13.800 de ori mai mulţi milimoli de etanol decât de clorpromazină pentru a ucide 100% dintre subiecţii de testare în acest test special.

Trasarea BR versus PC (coeficientul de partiţie) produce dispersia neliniară prezentată în Figura 2.7. Reţineţi că compuşii 1 şi 11 se află la o distanţă considerabilă de cei nouă

compuşi rămaşi. Pe lângă diferenţa de activitate de 13.800 de ori, există o diferenţă de 33.900 de ori în coeficientul de partiţie octanol/apă. O încercare de a obţine o ecuaţie de regresie liniară produce ecuaţia fără sens. 2.7 a cărui ecuaţie este:

BR = -0,0000 PC + 0,0117 (Ec. 2,7)

Este lipsit de sens statistic. Panta este 0, ceea ce înseamnă că coeficientul de partiţie nu are niciun efect asupra activităţii biologice şi, totuşi, din grafic şi din Tabelul 2.5, este evident că cu cât coeficientul de partiţie octanol/apă este mai mare, cu atât compusul este mai toxic. Coeficientul de corelaţie (r2) este 0,05, ceea ce înseamnă că nu există o relaţie statistică semnificativă între activitate şi coeficientul de partiţie.

Acum, să vedem dacă datele pot fi liniarizate folosind logaritmii activităţii biologice şi coeficientul de partiţie. Observaţi termenii logaritmici. Diferenţa dintre DL100 de clorpromazină şi etanol este de doar 4,14 unităţi logaritmice. În mod similar, diferenţa dintre coeficientul de partiţie al clorpromazinei şi cel al etanolului este de 4,53 unităţi logaritmice. Figura 2.8 prezintă graficul şi linia de regresie pentru log BR faţă de log PC. Este o relaţie inversă (Ec. 2.8) între proprietatea fizico-chimică şi răspunsul biologic. În caz contrar, ecuaţia de regresie este excelentă cu un coeficient de corelaţie de 0,9191.

log BR = -1,1517 log PC - 1,4888 (Ec. 2,8)

Deşi nu există niciun avantaj statistic în utilizarea logaritmului reciprocului răspunsului biologic, relaţia pozitivă este în concordanţă cu observaţia comună că activitatea biologică creşte pe măsură ce coeficientul de partiţie (sau alt parametru fizico-chimic) creşte. În interpretarea graficelor precum cea din Figura 2.9, amintiţi-vă că activitatea biologică creşte pe măsură ce cantitatea de compus necesară pentru a obţine răspunsul biologic definit este în scădere. Ecuaţia pentru dreapta din figura 2.9 este identică cu ecuaţia 2.8, cu excepţia schimbării în panta pozitivă şi semnul interceptului. Coeficientul de corelaţie rămâne, de asemenea, acelaşi la 0,9191.

log 1/BR = 1,517 log PC + 1,4888 (Ec. 2,9)

Coeficientul de partiţie

Cel mai comun descriptor fizico-chimic este coeficientul de partiţie al moleculei într-un sistem octanol/apă. Ca

subliniat anterior, medicamentul va trece printr-o serie de etape de compartimentare: (a) părăsirea fluidelor extracelulare apoase, (b) trecerea prin membranele lipidice şi (c) intrarea în alte medii apoase înainte de a ajunge la receptor (Fig. 2.1). În acest sens, un medicament suferă acelaşi fenomen de partiţie care se întâmplă cu orice substanţă chimică dintr-o pâlnie de separare care conţine apă şi un solvent nepolar, cum ar fi hexan, cloroform sau eter. Coeficientul de partiţie (P) este raportul dintre concentraţia molară a substanţei chimice în faza neapoasă (de obicei 1-octanol) faţă de cea din faza apoasă (Ec. 2.10). Din motive deja discutate, este mai frecventă utilizarea expresiei logaritmice (Ec. 2.11).

Diferența dintre modelul pâlniei de separare și ceea ce se întâmplă de fapt în organism este că împărțirea în pâlnie va atinge un echilibru la care rata substanțelor chimice care părăsește faza apoasă și intră în faza organică va fi egală cu viteza substanței chimice care se deplasează din faza organică în faza apoasă. Aceasta nu este situația fiziologică. Consultați Figura 2.1 și rețineți că medicamentul are loc modificări dinamice, cum ar fi metabolizat, legat de albumina serică, excretat din organism și legat de receptori. Mediul pentru medicament nu este static. La administrare, medicamentul va fi împins prin membrane din cauza concentrației mari de medicament în fluidele extracelulare în raport cu concentrația din compartimentele intracelulare. În încercarea de a menține raporturile de echilibru, fluxul medicamentului va fi din circulația sistemică prin membrane către receptori. Pe măsură ce medicamentul este metabolizat și excretat din organism, acesta va fi tras înapoi peste membrane, iar concentrația medicamentului la receptori va scădea.

P = [chimic]oct
[chimic]aq

. [solute]oct

og([solute]aq)

Ecuațiile 2.10 și 2.11 presupun că medicamentul este în stare nepolară. Un procent mare de medicamente sunt amine al căror pKa este astfel încât la pH fiziologic 7,4, un procent semnificativ din medicament va fi în forma sa protonată, ionizată. O afirmație similară poate fi făcută pentru acizii HA (carboxil, sulfonamidă, imidă) prin aceea că, la pH fiziologic, un

Deoarece de cele mai multe ori mișcarea medicamentului prin membrane este un proces de partiție, coeficientul de partiție a devenit cea mai comună proprietate fizico-chimică. Întrebarea care trebuie pusă acum este ce sistem de solvenți nepolari nemiscibili imită cel mai bine barierele membranei apă/lipidice găsite în organism? Acum se realizează că sistemul n-octanol/apă este un excelent estimator al împărțirii medicamentelor în sistemele biologice. S-ar putea argumenta că a fost întâmplător ca n-octanolul să fie disponibil cu o puritate rezonabilă pentru determinările timpurii ale coeficientului de partiție. Pentru a aprecia de ce este așa, trebuie să înțelegem natura chimică a membranelor lipidice.

Aceste membrane nu sunt exclusiv structuri grase sau uleioase anhidre. Ca o primă aproximare, ele pot fi considerate bistraturi compuse din lipide formate dintr-un capac polar și o coadă mare hidrofobă. Fosfogliceridele sunt componente majore ale straturilor duble lipidice (Fig. 2.10). Alte grupuri de lipide bifuncționale includ sfingomielinele, galactocerebrozidele și plasmalogenii. Porțiunea hidrofobă este compusă în mare parte din acizi grași nesaturați, mai ales cu duble legături cis. În plus, există cantități considerabile de esteri de colesterol, proteine și mucopolizaharide încărcate în membranele lipidice. Rezultatul final este că aceste membrane sunt structuri foarte organizate compuse din canale pentru transportul moleculelor importante, cum ar fi metaboliți, regulatori chimici (hormoni), aminoacizi, glucoză și acizi grași în celulă și îndepărtarea deșeurilor și a produselor biochimice din celule.

celulă. Membranele celulare sunt dinamice, canalele formându-se şi dispărând în funcţie de nevoile celulei şi ale organismului (Fig. 2.11). Acest sistem este atât de complex încât nu este neobişnuit să existe situaţii în care există o corelaţie slabă între coeficientul de partiţie al unei serii de molecule şi răspunsul biologic.2

În plus, membranele de pe suprafaţa celulelor nucleate au markeri antigenici specifici, complex major de histocompatibilitate (MHC), prin care sistemul imunitar monitorizează starea celulei. Există receptori pe suprafaţa celulei unde se leagă hormoni precum epinefrina şi insulina, declanşând o serie de evenimente biochimice în interiorul celulei. Unii dintre aceşti receptori sunt folosiţi de viruşi pentru a obţine intrarea în celule, unde virusul se reproduce. Pe măsură ce sunt dezvoltate tehnici instrumentale mai noi, iar clonarea genetică permite izolarea materialului genetic responsabil de formarea şi reglarea structurilor de pe suprafaţa celulei, imaginea unei membrane lipidice pasive a dispărut pentru a fi înlocuită cu o structură foarte complexă, foarte organizată, funcţională dinamic.

În scopul fenomenului de partiţionare, imaginează membranele celulare ca două straturi de lipide (Fig. 2.9). Cele două straturi exterioare, unul orientat spre interior şi celălalt spre exteriorul celulei, constau din capetele polare ale lipidelor bifuncţionale. Reţineţi că aceste suprafeţe sunt expuse unui mediu polar apos. Capetele polare ale fosfolipidelor încărcate şi ale altor lipide bifuncţionale sunt solvatate de moleculele de apă. Există, de asemenea, cantităţi considerabile de proteine încărcate şi mucopolizaharide prezente la suprafaţă. În schimb, interiorul membranei este populat de lanţurile alifatice hidrofobe din esterii acizilor graşi.

Având în vedere această reprezentare, poate fi prezentată o explicaţie parţială a motivului pentru care sistemul de partiţie n-octanol/apă pare să imite membranele lipidice/sistemele de apă găsite în organism. Se pare că n-octanolul nu este atât de nepolar pe cât s-ar fi anticipat iniţial. Octanolul saturat în apă conţine 2,3 M apă, deoarece molecula mică de apă se grupează uşor în jurul fragmentului hidroxi al octanolului. n Apa saturată cu octanol conţine puţin din faza organică din cauza lanţului hidrofob mare de 8 atomi de carbon al octanolului. Apa din faza n-octanol aproximează aparent proprietăţile polare ale stratului dublu lipidic, în timp ce lipsa octanolului din faza apoasă imită compartimentele apoase fiziologice, care sunt relativ lipsite de componente nepolare. În schimb, sistemele de partiţie precum hexan/apă şi cloroform/apă conţin atât de puţină apă în faza organică încât sunt modele slabe pentru sistemul bistrat lipidic/apă găsit în organism. În acelaşi timp, reţineţi că sistemul n-octanol/apă este doar o aproximare a mediului real găsit în interfaţa dintre membranele celulare şi fluidele extracelulare/intracelulare.

Determinarea experimentală a coeficienţilor de partiţie octanol/apă este obositoare şi consumatoare de timp. Astăzi, majoritatea sunt calculate. Precizia acestor calcule este la fel de bună ca şi ipotezele făcute de autorii software-ului. Acestea includ valorile fragmentelor

atomice, factorii de corecţie, proprietăţile spaţiale, efectele rezonanţei şi inducţiei, forţele interne de legare secundară etc. Există peste 30 de pachete software diferite pentru calcularea coeficientului de partiţie a moleculelor, iar acurateţea lor variază foarte mult.3,4.

Alţi parametri fizico-chimici şi descriptori

Există o serie de alţi descriptori care măsoară contribuţia substituenţilor la proprietăţile fizico-chimice totale ale moleculei. Acestea includ constanta lui Hammett; Parametrul steric al lui Taft, Es; parametrul steric al lui Charton, v; Parametrii sterici multidimensionali ai lui Verloop, L, B1, B5; şi refracţia molară, MR, numărul de donatori şi acceptori de legături de hidrogen, pKa, aria suprafeţei polare, numărul de legături rotative, indici de conectivitate, iar lista ajunge la mii. Deşi au fost publicate directoare ale acestora, este obişnuit să le calculăm. Tabelul 2.6 enumeră un set foarte mic şi ilustrează câţiva elemente de care trebuie să se ţină cont atunci când se selectează substituenţii care urmează să fie evaluaţi în ceea ce priveşte tipul de factori care influenţează un răspuns biologic. Pentru parametrii electronici, cum ar fi &, locaţia pe un inel aromatic este importantă din cauza rezonanţei faţă de efectele inductive. Observaţi diferenţele duble observate între ^meta şi ^para pentru cei trei substituenţi alifatici şi iod şi diferenţa de mai multe ori pentru metoxi, amino, fluor şi hidroxil fenolic.

Selectarea substituenţilor dintr-o anumită clasă chimică poate să nu testeze cu adevărat influenţa unui parametru asupra activităţii biologice. Există o mică diferenţă numerică între valorile ^meta sau ^para pentru cele patru grupe alifatice sau cei patru halogeni. Nu este neobişnuit să mergeţi la tabele şi să găsiţi parametrii lipsă, cum ar fi valorile Es pentru acetil şi N-acil.

TABELUL 2.6 Eşantionarea parametrilor fizico-chimici utilizaţi în investigaţiile privind relaţiile cantitative structură-activitate

Substituent

Retipărit cu permisiunea lui Hansch, C. şi Leo, AJ: Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. New York, John Wiley & Sons, 1979.

Cu toate acestea, chimiştii medicinali pot folosi informaţii din tabele extinse de parametri fizico-chimici pentru a minimiza numărul de substituenţi necesari pentru a afla dacă răspunsul biologic este sensibil la efectele electronice, sterice şi/sau de partiţionare.5 Acest lucru se realizează prin selectarea substituenţilor în fiecare dintre intervalele numerice pentru diferiţii parametri. În Tabelul 2.6, există trei intervale de valori B (—1,23 la -0,55, -0,28 la 0,56 şi 0,71 la 1,55); trei intervale de valori MR (0,92-2,85, 5,02-8,88 şi 10,30-14,96); şi două grupuri principale de valori, unul pentru substituenţii alifatici şi celălalt pentru halogeni. În situaţia ideală, substituenţii sunt selectaţi din fiecare dintre grupuri pentru a determina dependenţa răspunsului biologic pe cel mai mare spaţiu variabil posibil. În funcţie de răspunsurile biologice obţinute din testarea noilor compuşi, este posibil să se determine dacă lipofilitatea (partiţionarea), volumul steric (refracţia molară) sau

proprietăţile de atragere/donare de electroni sunt determinanţi importanţi ai răspunsului biologic dorit.

Având în vedere acest context, sunt prezentate două exemple de ecuaţii QSAR luate din literatura de chimie medicinală. Un studiu al unui grup de analogi de griseofulvine a arătat o relaţie liniară (Ec. 2.15) între răspunsul biologic şi atât lipofilitatea (log P) cât şi caracterul electronic (^).6 S-a sugerat că activitatea antibiotică poate depinde de sistemul enonic care facilitează adăugarea griseofulvinei la o grupare nucleofilă, cum ar fi fragmentul SH dintr-o enzimă fungică.

log BR = (0,56)log P + (2,19)ox - 1,32 (Ec. 2,15)

O relaţie parabolică (Ec. 2.16) a fost raportată pentru o serie de salicilaţi acetilaţi substituiţi (aspirine substituite) testate pentru activitate antiinflamatoare.7 Există o relaţie neliniară între răspunsul biologic şi lipofilitate, iar un efect steric dăunător semnificativ este observat cu substituenţii la poziţia 4. substituentul de-a lungul axei legăturii dintre primul atom al substituentului şi molecula părinte şi B2, definit ca un parametru de lăţime. Efectele sterice nu au fost considerate semnificative din punct de vedere statistic la poziţia 3, aşa cum arată parametrii de sterimol pentru substituenţii din poziţia 3 care nu fac parte din ecuaţia 2.16. Coeficientul de partiţie optim (log Po) pentru aspirinele substituite în acest test a fost

În acelaşi timp, creşterea volumului, măsurat prin parametrii de sterimol, scade activitatea.

log 1/ED50 = 1,03 log P - 0,20 (log P)2

-0,05 L(4) - 0,24 B2(4) + 2,29 (Ec. 2,16)

În acest moment, este oportun să ne punem întrebarea: „Toate determinările coeficienţilor de partiţie şi compilarea parametrilor fizico-chimici sunt utile numai atunci când se obţine un model QSAR valid statistic?" Răspunsul este un nu ferm. Una dintre cele mai utile rezultate din domeniul QSAR a fost aplicarea designului experimental la selecţia de noi compuşi care urmează să fie sintetizaţi şi testaţi. Să presupunem că o nouă serie de molecule de medicament urmează să fie sintetizată pe baza următoarei structuri. Scopul este de a testa efectul substituenţilor cu 16 din Tabelul 2.6 la fiecare dintre cele trei poziţii din noua noastră serie. Numărul de analogi posibili este egal cu 163 sau 4096 compuşi, presupunând că toate cele trei poziţii vor fi întotdeauna substituite cu unul dintre substituenţii din Tabelul 2.7. Dacă hidrogenul este inclus atunci când o poziţie nu este substituită, există 173 sau 4.913 combinaţii diferite. Problema este de a selecta un număr mic de substituenţi care reprezintă diferitele intervale sau grupuri de valori pentru

lipofilitate, influenţă electronică şi volum. Un set iniţial de proiectare ar putea include metil şi propil din

cluster alifatic, fluor şi clor din clusterul de halogen, ^-acetil şi fenol din substituenţi care prezintă hidrofilitate şi o serie de valori electronice şi în vrac. Inclusiv hidrogenul, vor exista 73 sau 343 de combinaţii diferite. Evident, acestea sunt prea multe pentru o evaluare iniţială. În schimb, au fost concepute anumite reguli pentru a maximiza informaţiile obţinute dintr-un număr minim de compuşi. Acestea includ următoarele:

Fiecare substituent trebuie să apară de mai multe ori la fiecare poziţie pe care se găseşte.

Numărul de ori când apare fiecare substituent într-o anumită poziţie ar trebui să fie aproximativ egal.

Nu ar trebui să fie prezenţi doi substituenţi într-o combinaţie constantă.

Când combinaţiile de substituenţi sunt o necesitate, acestea nu ar trebui să apară mai frecvent decât orice altă combinaţie.

Urmând aceste linii directoare, setul de testare iniţial poate fi redus la 24 până la 26 de compuşi. În funcţie de precizia testelor biologice, se va putea vedea dacă datele se vor potrivi unui model QSAR. Chiar şi un model aproximativ va indica de obicei tipurile de substituenţi de testat în continuare şi ce poziţii pe molecule sunt sensibile la substituţie şi, dacă este sensibil, în ce măsură este importantă variaţia caracterului lipofil, electronic sau în vrac. Doar pentru a vă asigura că modelul este valid, este o idee bună să sintetizaţi câţiva compuşi despre care modelul prezice că ar fi inactivi. Pe măsură ce fiecare grup de compuşi noi este testat, modelul QSAR este rafinat până când cercetătorii au o idee destul de bună ce modele de substituenţi sunt importante pentru activitatea dorită. Aceste aceleaşi tehnici utilizate pentru a dezvolta compuşi puternici cu activitate dorită pot fi, de asemenea, utilizate pentru a evalua influenţa modelelor de substituenţi asupra efectelor toxice nedorite şi proprietăţilor farmacocinetice.

Descriptori topologici

O metodă alternativă de descriere a structurii moleculare se bazează pe teoria grafurilor, în care legăturile care leagă atomii sunt considerate o cale care este parcursă de la un atom la altul. Luaţi în considerare Figura 2.12 care conţine D-fenilalanină şi reprezentarea sa grafică cu hidrogen suprimat. Numerotarea este arbitrară şi nu se bazează pe regulile de nomenclatură ale Uniunii Internaţionale de Chimie Pură şi Aplicată (IUPAC) sau Chemical Abstracts. Un tabel de conectivitate, Tabel

este construit.

Tabelul 2.7 este un tabel de conectivitate bidimensional pentru molecula de fenilalanină suprimată cu hidrogen. Nu este implicată nicio reprezentare 3D. În plus, acest tip de tabel de conectivitate va fi același pentru moleculele cu atomi asimetrici (D vs. L) sau pentru cele care pot exista în mai multe conformații (adică conformația scaun vs. barcă, anti vs gauche vs. eclipsată).

Teoria grafurilor nu se limitează la căile urmate de legăturile chimice. În forma sa cea mai pură, atomii din inelul fenil al fenilalaninei ar avea căi care leagă atomul 7 cu atomii 9, 10, 11 și 12; atomul 8 cu atomii 10, 11 și 12; atomul 9 cu atomii 11 și 12; și atomul 10 cu atomul 12. De asemenea, graficul în sine nu poate diferenția nici legături simple, duble și triple și nici tipul de atom (C, O și N în exemplul fenilalaninei). Tabelele de conectivitate pot fi codificate pentru a indica tipul de legătură.

Cea mai comună aplicație a teoriei grafurilor folosită de chimia medicinală se numește conectivitate moleculară. Limitează căile către legăturile chimice reale ale moleculei. Tabelul 2.8 prezintă mai multe căi posibile pentru fenilalanină, inclusiv căi liniare și clustere sau ramificare. Valorile numerice pentru fiecare cale sau grup de căi se bazează pe numărul de legături non-hidrogen la fiecare atom. Să examinăm atomul de oxigen 1. Există o singură legătură nonhidrogen și conectează atomul de oxigen 1 de atomul de carbon 2. Formula este rădăcina pătrată reciprocă a numărului de legături. Pentru oxigenul 1, valoarea conectivității este 1. Pentru oxigenul carbonil 2, este 2_1/2 sau 0,707. Rețineți că nu există nicio diferență între oxigenul 1 și azotul 5. Ambele au o singură legătură nonhidrogen și o valoare de conectivitate de 1. În mod similar, nu există nicio diferență de valori pentru un oxigen carbonil și un carbon metilen, fiecare având două legături nonhidrogen. Valorile finale de conectivitate pentru o cale sunt rădăcinile pătrate reciproce ale produselor fiecărei căi. Pentru calea de ordinul doi 2C-4C-6C, rădăcina pătrată reciprocă (3 X 3 X 2)_1/2 este 4,243. Valorile pentru fiecare ordine de cale sunt calculate și însumate.

După cum sa menționat anterior, metoda descrisă până acum nu poate face distincția între atomi care au același număr de legături non-hidrogen. O metodă de a distinge heteroatomi unii de alții și atomii de carbon se bazează pe diferența dintre numărul de electroni de valență și posibilii atomi de hidrogen (care sunt suprimați în grafic). Termenul de conectivitate de valență pentru un oxigen alcoolic ar fi 6 electroni de valență minus 1 hidrogen sau 5. Termenul de conectivitate de valență pentru o amină primară

azotul ar fi 5 electroni de valență minus 2 hidrogeni, sau 3. Există diferite modificări suplimentare care sunt făcute pentru a diferenția în continuare atomii și a defini mediile lor în cadrul moleculei.

Au fost obținute excelente ecuații de regresie folosind indici topologici. O problemă este interpretarea a ceea ce înseamnă. Este lipofilitatea, volumul steric sau termenii electronici care definesc activitatea? Indicii topologici pot fi corelați cu toți acești descriptori fizico-chimici comuni. O altă problemă este că este dificil să se utilizeze ecuația pentru a decide ce modificări moleculare pot fi făcute pentru a îmbunătăți activitatea în continuare, din nou din cauza ambiguităților în interpretarea fizico-chimică. Ar trebui chimistul medicinal să

crească sau să scadă lipofilitatea într-o anumită locaţie a moleculei? Ar trebui să crească sau să scadă substituenţii specifici? Pe de altă parte, indicii topologici pot fi foarte valoroşi în schemele de clasificare care sunt descrise mai târziu în acest capitol. Ele descriu structura în termeni de inele, ramificare, flexibilitate etc.

Metode de clasificare

Pe lângă analiza de regresie, există şi alte tehnici statistice utilizate în proiectarea medicamentelor. Acestea se încadrează în clasificarea statisticilor multivariate şi includ analiza discriminantă, analiza componentelor principale şi recunoaşterea modelelor. Acesta din urmă poate consta dintr-un amestec de metodologii statistice şi nestatistice. Scopul este de obicei de a încerca să se stabilească ce parametri fizico-chimici şi atributele structurale contribuie la o clasă sau tip de activitate biologică. Apoi, substanţele chimice sunt clasificate în grupe precum cancerigene/necarcinogene, dulci/amare, active/inactive şi deprimante/stimulante.

Termenul multivariat este utilizat datorită varietăţii şi numărului mare de variabile independente sau descriptore care pot fi utilizate. Sunt utilizaţi aceiaşi parametri fizico-chimici observaţi în analizele QSAR, dar în plus, software-ul din programele de calculator descompune molecula în substructuri. Aceste fragmente structurale devin şi ele variabile. Exemple de substructuri tipice utilizate includ carbonili, enone, conjugare, inele de diferite dimensiuni şi tipuri, modele de N-substituţie şi modele de substituţie alifatică, cum ar fi 1,3- sau 1,2-disubstituit. Rezultatul final este că, chiar şi pentru o moleculă de dimensiuni moderate, tipică majorităţii medicamentelor, pot exista între 50 şi 100 de variabile.

Tehnica este de a dezvolta un set mare de substanţe chimice bine caracterizate în ceea ce priveşte activitatea biologică care va fi prezisă. Acesta este cunoscut sub numele de set de antrenament. În mod ideal, ar trebui să conţină sute, dacă nu mii, de compuşi, împărţiţi în tipuri active şi inactive. În realitate, se studiază seturi mai mici de 100. Majoritatea acestor investigaţii sunt retrospective în care anchetatorul localizează seturi mari de date din mai multe surse. Aceasta înseamnă că testarea biologică a urmat probabil protocoale diferite. De aceea, tehnicile de clasificare tind să evite utilizarea variabilelor continue precum ED50, LD50 şi MIC. În schimb, sunt folosite puncte finale arbitrare, cum ar fi activ sau inactiv, stimulant sau deprimant, dulce sau acru.

Odată stabilit setul de antrenament, se realizează tehnica multivariată. Algoritmii sunt proiectaţi pentru a grupa elementele comune de bază şi pentru a selecta variabilele care au cea mai mare influenţă asupra activităţii biologice. Abilitatea de predicţie este apoi testată cu un set de testare de compuşi care au fost supuşi aceloraşi teste biologice utilizate pentru setul de antrenament. Pentru ca modelul de clasificare să fie valid, investigatorul trebuie să selecteze seturi de date ale căror rezultate nu sunt evidente intuitiv şi nu ar putea fi clasificate de un chimist în medicină calificat. Realizate corect, metodele de clasificare pot identifica descriptori structurali şi fizico-chimici care pot fi predictori şi determinanţi puternici ai activităţii biologice.

Există mai multe exemple de aplicaţii de succes ale acestei tehnici.8 Un studiu a constat dintr-un grup divers de 140 de tranchilizante şi 79 de sedative supuse unui studiu de clasificare în două direcţii (tranchilizante vs. sedative). Tipurile de inele au inclus fenotiazine, indoli, benzodiazepine, barbiturice, difenilmetani şi diverse heterociclice. Şaizeci şi nouă de descriptori au fost utilizaţi iniţial pentru a caracteriza moleculele. Unsprezece dintre aceşti descriptori au fost cruciali pentru clasificare, 54 au avut o utilizare intermediară şi au depins de compoziţia setului de antrenament, iar 4 au fost de puţin folos. Gama generală de precizie a predicţiei a fost de 88% până la 92%. Rezultatele cu cei 54 de descriptori indică o limitare importantă atunci când se utilizează un număr mare de descriptori. Includerea sau excluderea descriptorilor şi parametrilor poate depinde de compoziţia setului de antrenament. Setul de instruire trebuie să fie reprezentativ pentru populaţia de substanţe chimice care urmează să fie evaluate. Este importantă repetarea studiului pe diferite seturi de antrenament alese aleatoriu.

Tehnicile de clasificare se pretează la studii lipsite de date cantitative. O problemă interesantă de clasificare a implicat stimulentele olfactive, în care scopul era selectarea substanţelor chimice care aveau un miros de mosc. Un grup de 300 de compuşi unici a fost selectat dintr-un grup de odorante care includea 60 de odorante de mosc plus 49 de camfor, 44 de parfumuri florale, 32 de eterice, 41 de mentă, 51 înţepătoare şi 23 de odorante putrede. Iniţial, au fost evaluaţi 68 de descriptori. În funcţie de abordare, numărul de descriptori a fost redus la 11 la 16, constând în principal din tipuri de obligaţiuni. Folosind acest număr mic, cele 60 de odorante de mosc au putut fi selectate din restul de 240 de compuşi, cu o precizie de 95% până la 97%.

Utilizarea tehnicilor de clasificare în chimia medicinală s-a maturizat de-a lungul anilor de utilizare generală. Tipurile de descriptori s-au extins la măsurători spaţiale în spaţiul 3D similare cu cele utilizate în 3D-QSAR (vezi discuţia care urmează). Din ce în ce mai mult, bazele de date cu compuşi existenţi sunt scanate pentru molecule care posedă ceea ce par a fi parametrii doriti. Dacă scanarea are succes, compuşii despre care se preconizează că vor fi activi oferă punctul de plecare pentru sintetizarea de noi compuşi pentru testare. Se pot observa paralele între căutarea bazelor de date chimice şi screeningul surselor de plante, animale şi microbiene pentru noi compuşi. Deşi metodologiile statistice şi de recunoaştere a modelelor au fost utilizate de foarte mult timp, mai trebuie să fie efectuate cercetări considerabile privind utilizarea corectă a acestora şi este necesară testarea suplimentară a puterii lor predictive. Scopul scanării bazelor de date cu compuşi deja sintetizaţi pentru a selecta compuşi pentru evaluarea farmacologică va necesita o dezvoltare suplimentară considerabilă a diferitelor tehnici multivariate.

Acest capitol se limitează la tehnici de calcul destul de simple, care utilizează software uşor disponibil, cu costuri reduse. Abordarea QSAR, inclusiv metodele de clasificare, are la dispoziţie literalmente mii de descriptori diferiţi, fiecare cu susţinătorii săi, şi multe abordări computaţionale, începând cu regresia liniară discutată anterior la reţele neuronale, arbori de decizie şi maşini vectori suport. Astfel, este corect să ne întrebăm dacă s-au făcut descoperiri de medicamente cu aceste tehnici de calcul. Răspunsul este în categoria

ambiguă da şi nu, în funcţie de cine este întrebat. Există un acord general că QSAR a oferit fundaţia pentru a înţelege mai bine relaţia dintre spaţiul chimic şi spaţiul farmacologic. Luaţi în considerare aceste două perechi de molecule active. În scopuri de clasificare, acetilcolina şi nicotina sunt agonişti nicotinici, iar dopamina şi pergolida sunt agonişti dopaminergici. Folosind diferitele măsuri de similitudine şi descriptorii lor, amprentele şi fragmentele lor, aceste două perechi apar ca fiind diferite. Este adevărat că profilele farmacologice ale acetilcolinei – nicotină şi dopamină – pergolide variază atât de mult încât nicotina nu este folosită ca agonist nicotinic şi pergolida intră în uz.9,10 Fără a fi banale, tehnicile computaţionale de proiectare a medicamentelor nu îl vor înlocui pe chimistul medicinal care are o minte deschisă, curios.

QSAR a avut succes?

Răspunsul la această întrebare depinde de care sunt aşteptările.11 În dezvoltarea lor iniţială, sa sperat ca ecuaţiile QSAR să conducă la medicamente de succes comercial. Acest lucru nu s-a întâmplat. De-a lungul anilor, metodologiile de dezvoltare a acestor ecuaţii s-au schimbat. La începutul dezvoltării ecuaţiilor QSAR, toţi compuşii dintr-un set de date au fost utilizaţi, urmaţi de reţinerea aleatorie a compuşilor pentru a vedea dacă ecuaţia s-a schimbat. Dacă există destui compuşi, acum este mai obişnuit să începeţi cu un set de antrenament şi să evaluaţi validitatea acestuia cu un set de testare. Acest lucru a condus la recomandări cu privire la cele mai fiabile măsurători statistice ale validităţii.12-14

În paralel cu evoluţia în utilizarea diferitelor măsuri statistice de validitate, derivarea acestor ecuaţii a condus la dezvoltarea unei largi varietati de descriptori, de la descriptivi, fizico-chimici şi topologici. Ceea ce poate fi frustrant este faptul că calitatea predicţiilor depinde de setul de descriptori.15 Trebuie reţinut că majoritatea descriptorilor sunt la fel de buni ca şi algoritmii folosiţi pentru a le calcula. În plus, poate fi dificil de interpretat exact ceea ce măsoară descriptorii în spaţiul chimic. Ecuaţiile QSAR trebuie să explice realitatea fizică dacă urmează a fi făcute predicţii pentru compuşii viitori.16

O PROIECTARE A MEDICAMENTELOR ASISTATĂ DE CALCULATOR: METODE MAI NOI

Deoarece puterea de calcul puternică, grafica computerizată de înaltă rezoluţie şi software-ul aplicabil au ajuns pe desktop, metodele computaţionale de proiectare a medicamentelor sunt utilizate pe scară largă atât în mediul industrial, cât şi în cel academic. Prin utilizarea graficii pe computer, structurile moleculelor organice pot fi introduse într-un computer şi manipulate în multe moduri. Metodele de chimie computaţională sunt utilizate pentru a calcula proprietăţile moleculare şi pentru a genera ipoteze farmacoforice. Odată ce o ipoteză de farmacofor a fost dezvoltată, bazele de date structurale (comerciale, corporative şi/sau publice) ale structurilor 3D pot fi căutate rapid pentru rezultate (adică compuşi existenţi care sunt disponibili cu grupurile funcţionale necesare şi orientările spaţiale permise, aşa cum sunt definite de interogarea de căutare). A devenit popular să se efectueze screening in silico (computer, spre deosebire de biologic) a interacţiunilor candidat-receptor medicament, cunoscut sub numele de screening virtual de mare debit (vHTS), pentru dezvoltarea viitoare. Scopul realist al vHTS este de a identifica potenţialii compuşi de

plumb. Potrivirea medicament-receptor şi proprietăţile fizico-chimice prezise sunt utilizate pentru a marca şi clasifica compuşii în funcţie de funcţiile de penalizare şi filtrele de informaţii (greutate moleculară, numărul de legături de hidrogen, hidrofobicitate etc.). Deşi chimiştii medicinali au fost întotdeauna conştienţi de absorbţie, distribuţie, metabolism, eliminare şi toxicitate (ADMET sau ADME/Tox), în ultimii ani, o abordare mult mai concentrată abordează aceste probleme în etapele incipiente de proiectare. Eforturile sporite de dezvoltare a modelelor de absorbţie, distribuţie, metabolism şi eliminare (ADME) bazate pe computer sunt urmărite agresiv. Multe dintre modelele ADME predictive folosesc metode QSAR descrise mai devreme în acest capitol. În general, înţelegerea descriptorilor spaţiului chimic sunt critici pentru moleculele asemănătoare medicamentelor ajută la furnizarea de informaţii despre proiectarea bibliotecilor chimice pentru evaluarea biologică.

Calculatoarele şi software-ul de astăzi îi oferă chimistului medicinal capacitatea de a proiecta molecula pe baza unei potriviri estimate pe un receptor sau să aibă caracteristici spaţiale similare găsite în compusul de plumb prototip. Desigur, aceasta presupune că structura moleculară a receptorului este cunoscută suficient de detaliat pentru o estimare rezonabilă a formei sale 3D. Atunci când se cunoaşte o bună înţelegere a geometriei sitului activ, bazele de date care conţin coordonatele 3D ale substanţelor chimice din baza de date pot fi căutate rapid prin programe de calculator care selectează candidaţii susceptibili de a se potrivi în situl activ. După cum se arată mai târziu, au existat câteva succese dramatice cu utilizarea acestei abordări, dar mai întâi trebuie să înţelegeţi interacţiunile ligand (medicament)-receptor şi analiza conformaţională.

Forţele implicate în interacţiunile medicament-receptor

Reţineţi că un răspuns biologic este produs de interacţiunea unui medicament cu un grup funcţional sau organizat de molecule. Este de aşteptat ca această interacţiune să aibă loc prin utilizarea aceloraşi forţe de legare ca şi atunci când moleculele simple interacţionează. Acestea, împreună cu exemplele tipice, sunt colectate în Tabelul 2.9.

TABEL 2.9 Tipuri de legături chimice

Puterea de legare (kcal/mol)	
Covalent	40-140
Ionic ranforsat	10
ionic	5
Hidrogen	1-7
Ion-dipol	1-7
Dipol-dipol	1-7

van der Waals 0,5-1

Hidrofob 1

Sursa: Albert, A.: Selective Toxicity. New York, John Wiley & Sons, 1986, p. 183.

Majoritatea medicamentelor nu posedă grupe funcţionale de tip care să conducă la formarea rapidă a legăturilor covalente puternice şi în esenţă ireversibile între medicament şi receptorii biologici. În cele mai multe cazuri, este de dorit ca medicamentul să părăsească locul receptor atunci când concentraţia scade în fluidele extracelulare. Prin urmare, cele mai multe medicamente utile sunt ţinute de receptorii lor prin legături ionice sau mai slabe. Când sunt dorite efecte relativ de lungă durată sau ireversibile (de exemplu, antibacteriene, anticancerigene), medicamentele care formează legături covalente cu receptorul sunt eficiente şi utile. Agenţii de alchilare, cum ar fi muştarul cu azot utilizat în chimioterapia cancerului, oferă un exemplu de medicamente care acţionează prin formarea de legături covalente (vezi capitolul 10).

Formarea legăturii covalente între medicament şi receptor este baza conceptului lui Baker de inhibiţie ireversibilă direcţionată pe situs activ.1 Dovezi experimentale considerabile privind natura inhibitorilor enzimatici susţin acest concept. Compuşii studiaţi posedă caracteristici structurale adecvate pentru asocierea reversibilă şi foarte selectivă cu o enzimă. Dacă, în plus, compuşii poartă grupări reactive capabile să formeze legături covalente, substratul poate fi legat ireversibil de complexul medicament-receptor prin formarea de legături covalente cu grupări reactive adiacente situsului activ. Medicamentul diuretic acid etacrinic (vezi capitolul 19) este o cetonă a,^-nesaturată, despre care se crede că acţionează prin formarea de legături covalente cu grupările sulfhidril ale sistemelor de transport ionic în tubii renali. Un alt exemplu de medicament care se leagă covalent de receptor este selegilina (vezi capitolul 13), un inhibitor al monoaminoxidazei-B. Alte exemple de formare de legături covalente între medicament şi situsul receptorului biologic includ reacţia arsenicilor şi mercurialilor cu grupările cisteină sulfhidril, acilarea constituenţilor peretelui celular bacterian de către penicilină şi fosforilarea fragmentului hidroxil serin la locul activ al colinesterazei de către fosfaţii organici.

Se leg iIine

Reţineţi că este de dorit ca majoritatea efectelor medicamentului să fie reversibile. Pentru ca acest lucru să se întâmple, forţele relativ slabe trebuie să fie implicate în complexul medicament-receptor, dar să fie suficient de puternice încât alte situsuri de legare să nu epuizeze în mod competitiv locul de acţiune. Compuşii cu specificitate structurală înaltă pot orienta mai multe grupări de legare slabă astfel încât însumarea interacţiunilor lor cu grupări complementare orientate în mod specific de pe receptor oferă o rezistenţă totală a legăturii suficientă pentru o combinaţie stabilă. În consecinţă, majoritatea medicamentelor

care acţionează în virtutea specificităţii lor structurale se vor lega de situsul receptor prin legături de hidrogen, legături ionice, interacţiuni ion-dipol şi dipol-dipol şi forţe van der Waals şi hidrofobe.

Având în vedere varietatea mare de grupuri funcţionale găsite pe o moleculă de medicament şi pe receptor, vor exista o varietate de forţe de legare secundare. Ionizarea la pH fiziologic ar avea loc în mod normal cu grupările carboxil, sulfonamido şi amino alifatice, precum şi cu gruparea amoniu cuaternar la orice pH. Aceste surse de legături ionice potenţiale se găsesc frecvent în medicamentele active. Diferenţele de electronegativitate dintre atomi de carbon şi alţi atomi, cum ar fi oxigenul şi azotul, duc la o distribuţie asimetrică a electronilor (dipoli) care sunt, de asemenea, capabili să formeze legături slabe cu regiuni cu densitate electronică mare sau scăzută, cum ar fi ionii sau alţi dipoli. Carbonil, ester, amidă, eter, nitril şi grupări înrudite care conţin astfel de funcţii dipolare se găsesc frecvent în locaţii echivalente în medicamentele specifice structurale.

Importanţa relativă a legăturii de hidrogen în formarea unui complex medicament-receptor este dificil de evaluat. Multe medicamente posedă grupuri precum carbonil, hidroxil, amino şi imino, cu capacităţi structurale de a acţiona ca acceptori sau donatori în formarea legăturilor de hidrogen. Cu toate acestea, astfel de grupări ar fi de obicei solvatate cu apă, la fel ca grupările corespunzătoare de pe un receptor biologic. Ar fi de aşteptat o schimbare netă relativ mică a energiei libere în schimbul unei legături de hidrogen cu o moleculă de apă cu una dintre medicament şi receptor. Cu toate acestea, într-o combinaţie medicament-receptor, ar putea fi implicate mai multe forţe, inclusiv legătura de hidrogen, care ar contribui la stabilitatea interacţiunii. Acolo unde se pot forma mai multe legături de hidrogen, efectul total poate fi considerabil, cum ar fi cel demonstrat prin stabilitatea a-helixului proteinei şi prin influenţa stabilizatoare a legăturilor de hidrogen între perechile de baze specifice în structura dublu-helicol a ADN-ului.

Forţele Van der Waals sunt forţe atractive create de polarizabilitatea moleculelor şi sunt exercitate atunci când oricare doi atomi neîncărcaţi se apropie unul de celălalt foarte aproape. Forţa lor este invers proporţională cu puterea a şaptea a distanţei. Deşi individual slab, însumarea forţelor lor oferă un factor de legătură semnificativ în compuşii cu greutate moleculară mai mare. De exemplu, nu este posibilă distilarea alcanilor normali cu mai mult de 80 de atomi de carbon, deoarece energia de 80 kcal/mol necesară pentru a separa moleculele este aproximativ egală cu energia necesară pentru a rupe o legătură covalentă carbon-carbon. Structurile plate, cum ar fi inelele aromatice, permit apropierea apropiată a atomilor. Inelul aromatic se găseşte frecvent în medicamentele active şi o explicaţie rezonabilă pentru cerinţele sale pentru multe tipuri de activitate biologică poate fi derivată din contribuţiile acestei suprafeţe plane la legarea van der Waals la o zonă a receptorului plată corespunzător.

Legătura hidrofobă este un concept folosit pentru a explica interacţiunile atractive dintre regiunile nepolare ale receptorului şi medicament. Explicaţii precum fragmentul izopropil al medicamentului se potriveşte într-o despicatură hidrofobă a receptorului compus din lanţurile laterale de hidrocarburi ale aminoacizilor valină, izoleucină şi leucină sunt utilizate

în mod obişnuit pentru a explica de ce un substituent nepolar într-o anumită poziţie a moleculei medicamentului este important pentru activitate. De-a lungul anilor s-a dezvoltat conceptul de legături hidrofobe. A existat o controversă considerabilă cu privire la existenţa efectivă a obligaţiunii. Argumentele termodinamice privind câştigul de entropie (scăderea stării ordonate) atunci când grupările hidrofobe provoacă o prăbuşire parţială a structurii ordonate a apei de pe suprafaţa receptorului au fost propuse pentru a valida un model de legare hidrofobă. Există două probleme cu acest concept. În primul rând, termenul hidrofob implică repulsie. Termenul pentru atracţie este hidrofilitate. În al doilea rând, şi poate mai important, nu există o regiune cu adevărat lipsită de apă pe receptor. Acest lucru este valabil chiar şi în zonele populate de lanţurile laterale de aminoacizi nepolare. O abordare alternativă este de a lua în considerare numai conceptul de hidrofilitate şi lipofilitate. Moleculele de apă predominante solvată fragmente polare, strângând efectiv reziduurile nepolare unele spre altele.

CARACTERISTICI STERICE ALE MEDICAMENTELOR

Indiferent de mecanismul final prin care medicamentul şi receptorul interacţionează, medicamentul trebuie să se apropie de receptor şi să se potrivească strâns pe suprafaţa acestuia. Factorii sterici determinaţi de stereochimia suprafeţei situsului receptor şi de cea a moleculelor de medicament sunt, prin urmare, de importanţă primordială în determinarea naturii şi eficienţei interacţiunii medicament-receptor. Cu posibila excepţie a anestezicelor generale, astfel de medicamente trebuie să posede o specificitate structurală ridicată pentru a iniţia un răspuns la un anumit receptor.

Unele caracteristici structurale contribuie la o rigiditate structurală ridicată a moleculei. De exemplu, inelele aromatice sunt plane, iar atomii ataşaţi direct la aceste inele sunt menţinuţi în planul inelului aromatic. Prin urmare, cuaternarul

azotul şi oxigenul carbamat ataşaţi direct la inelul benzenic din inhibitorul de colinesterază neostigmină sunt limitate la planul inelului şi, în consecinţă, se stabileşte aranjarea spaţială a cel puţin acestor atomi.

Poziţiile relative ale atomilor ataşaţi direct la legături multiple sunt de asemenea fixe. Pentru legătura dublă, rezultă izomeri cis şi trans. De exemplu, dietilstilbestrolul există în două forme stereoizomerice fixe: trans-dietilstilbestrolul este estrogenic, în timp ce izomerul cis este doar 7% activ. În trans-dietilstilbestrol, interacţiunile de rezonanţă şi interferenţa sterică minimă tind să menţină cele două inele aromatice şi atomii de carbon de etilenă de legătură în acelaşi plan.

Izomerii geometrici, cum ar fi izomerii cis şi trans, deţin caracteristici structurale în diferite poziţii relative în spaţiu. Aceşti izomeri au, de asemenea, proprietăţi fizice şi chimice semnificativ diferite. Prin urmare, distribuţiile lor în mediul biologic sunt diferite, la fel ca şi capacităţile lor de a interacţiona cu un receptor biologic într-o manieră specifică structural. Farmacopeea Statelor Unite recunoaşte că există medicamente cu grupări de vinil a căror formă comercială conţine atât izomerii E cât şi Z. Figura 2.13 oferă patru exemple de aceste amestecuri.

Există diferenţe mai subtile pentru izomerii conformaţionali. La fel ca izomerii geometrici, aceştia există ca aranjamente diferite în spaţiu pentru atomii sau grupurile dintr-o singură structură clasică. Rotaţia în jurul legăturilor permite interconversia izomerilor conformaţionali. Cu toate acestea, o barieră energetică între izomeri este adesea suficient de mare pentru existenţa şi reacţia lor independentă. Diferenţele de reactivitate a grupurilor funcţionale sau interacţiunea cu receptorii biologici pot fi cauzate de diferenţele în cerinţele sterice ale receptorilor. În anumite sisteme inele semirigide, izomerii conformaţionali prezintă diferenţe semnificative în activităţile biologice. Metodele pentru calcularea acestor bariere energetice sunt descrise în continuare.

Lanţurile deschise de atomi, care formează o parte importantă a multor molecule de medicament, nu sunt la fel de libere să-şi asume toate conformaţiile posibile; unele sunt preferate steric. Barierele energetice la rotaţia liberă a lanţurilor sunt prezente din cauza interacţiunilor atomilor nelegaţi. De exemplu, atomii tind să se poziţioneze în spaţiu astfel încât să ocupe poziţii eşalonate, fără doi atomi îndreptaţi unul spre celălalt (eclipsaţi). Interacţiuni nelegate în polimetilenă

n-butan anti conformatie

Structura plană stabilizată a esterilor

Structura plană stabilizată a amidelor

Figura 2.14 • Efectul atomilor necarboni asupra configuraţiei unei molecule.

lanţurile tind să favorizeze cele mai extinse conformaţii anti, deşi există şi unele dintre conformaţiile gauche parţial extinse. Legătura intramoleculară între grupările substituente poate face favorabil ceea ce ar putea părea mai întâi a fi o conformaţie nefavorabilă.

Introducerea altor atomi decât carbonul într-un lanţ influenţează puternic conformaţia lanţului (Fig. 2.14). Din cauza contribuţiilor de rezonanţă ale formelor în care o legătură dublă ocupă legăturile centrale ale esterilor şi amidelor, este favorizată o configuraţie plană în care apare interferenţa sterica minimă a substituenţilor voluminosi. Prin urmare, un ester poate exista în principal în forma anti, mai degrabă decât în forma gauche. Din acelaşi motiv, legătura amidă este în esenţă plană, substituenţii mai voluminosi ocupând poziţia anti. Prin urmare, legăturile de ester şi amidă dintr-un lanţ tind să menţină grupuri voluminoase într-un plan şi să le separe cât mai mult posibil. Ca componente ale lanţurilor laterale ale medicamentelor, grupele ester şi amidă favorizează lanţurile complet extinse şi, de asemenea, adaugă caracter polar acelui segment al lanţului.

În unele cazuri, interacţiunile dipol-dipol par să influenţeze structura în soluţie. Metadona poate exista parţial într-o formă ciclică în soluţie din cauza forţelor de atracţie dipolare dintre azotul bazic şi gruparea carbonil sau din cauza legăturilor de hidrogen dintre hidrogenul de pe azot şi oxigenul carbonil (Fig. 2.15). În oricare dintre conformaţiile, metadona se poate asemăna cu analgezicele puternice conformaţionale mai rigide, inclusiv morfina, meperidina şi analogii lor (vezi capitolul 24) şi poate fi această formă care interacţionează cu receptorul analgezic. Odată ce interacţiunea dintre medicament şi receptorul său începe, o moleculă flexibilă de medicament poate adopta o conformaţie diferită de cea prezisă din chimia soluției.

O legătură de hidrogen intramoleculară formată de obicei între grupările hidroxi şi amino donor şi atomii acceptori de oxigen şi azot ar putea adăuga stabilitate unei anumite conformaţii a unui medicament în soluţie. Cu toate acestea, în soluţie apoasă, grupările donor şi acceptoare tind să fie legate de apă şi s-ar obţine un câştig mic de energie liberă prin formarea unei legături de hidrogen intramoleculară, în special dacă în proces ar fi introduşi factori sterici nefavorabili care implică interacţiuni nelegate. Prin urmare, legăturile interne de hidrogen joacă probabil doar un rol secundar faţă de factorii sterici în determinarea distribuţiei conformaţionale a moleculelor flexibile de medicament.

Flexibilitate conformaţională şi moduri multiple de acţiune

S-a propus că flexibilitatea conformaţională a majorităţii neurohormonilor cu lanţ deschis, cum ar fi acetilcolina, epinefrina, serotonina, histamina şi biomoleculele active fiziologic înrudite, permite producerea de efecte biologice multiple de către fiecare moleculă, în virtutea capacităţii lor de a interacţiona într-o conformaţie diferită şi unică cu diferiţi receptori biologici. Astfel, s-a sugerat că acetilcolina poate interacţiona cu receptorul muscarinic al nervilor parasimpatici postganglionari şi cu acetilcolinesteraza în conformaţia complet extinsă şi, într-o structură diferită, mai pliată, cu receptorii nicotinici de la ganglioni şi la joncţiunile neuromusculare (Fig. 2.16).

Moleculele asemănătoare acetilcolinei rigide conformaţional au fost folosite pentru a studia relaţiile dintre aceste diferite conformaţii posibile ale acetilcolinei şi efectele lor biologice (Fig. 2.16). Iodura de (+)-trans-2-acetoxiciclopropil trimetilamoniu, în care atomul de azot cuaternar şi grupările acetoxil sunt ţinute depărtate într-o conformaţie apropiată de cea a conformaţiei extinse a acetilcolinei, a fost de aproximativ cinci ori mai activă decât acetilcolina în efectul său muscaric asupra tensiunii arteriale la câine şi a fost la fel de activă ca şi efectul muscarinic asupra tensiunii arteriale la câine. ileon.18 Izomerul (+)-trans a fost hidrolizat de acetilcolinesteraza cu o viteză egală cu viteza de hidroliză a acetilcolinei. Era inactiv ca agonist nicotinic. În contrast, izomerul (—)-trans-- şi izomerii mixţi (±)-cis au fost, respectiv, 1/500 şi, respectiv, 1/10.000 la fel de activi ca acetilcolina în testele muscarinice pe ileonul de cobai şi au fost inactivi ca agonişti nicotinici. În mod similar, relaţia trans-diaxială dintre azotul cuaternar şi gruparea acetoxil a condus la un răspuns muscarinic maxim şi la o viteză de hidroliză de către acetilcolinesteraza adevărată într-o serie de 3-trimetilamoniu-2-acetoxidecaline izomerice. conformaţia cisoidă la receptorul nicotinic sau că răspunsul nicotinic este foarte sensibil la efectele sterice ale substituenţilor utilizaţi pentru orientarea moleculei. Această abordare în studierea receptorului colinergic este tratată mai detaliat în Capitolul 17.

Izomerie optică şi activitate biologică

Apariţia pe scară largă a diferenţelor în activităţile biologice pentru activităţile optice a fost de o importanţă deosebită în dezvoltarea teoriilor privind natura interacţiunilor medicament-receptor. Majoritatea medicamentelor comerciale sunt asimetrice, ceea ce înseamnă că nu pot fi împărţite în jumătăţi simetrice. Deşi izomerii d şi L au aceleaşi proprietăţi fizice, un număr mare de medicamente sunt diastereomerice, ceea ce înseamnă că au doi sau mai mulţi centri asimetrici. Diastereomerii au proprietăţi fizice diferite. Exemple sunt diastereomerii efedrina şi pseudoefedrina. Prima are un punct de topire de 79° şi este solubilă în apă, în timp ce topirea pseudoefedrinei

Receptor

(-)-Epinefrină - mai activă

punctul este 118° şi este doar puţin solubil în apă. Reţineţi că receptorii vor fi asimetrici, deoarece sunt în mare parte proteine, ceea ce înseamnă că sunt construiţi din L-aminoacizi.

Un ligand care se potrivește receptorului ipotetic prezentat în Figura 2.18 va trebui să aibă o porțiune încărcată pozitiv în colțul din stânga sus și o regiune hidrofobă în dreapta sus. Prin urmare, s-ar putea prezice că izomerii optici vor avea și proprietăți biologice diferite. Exemple binecunoscute ale acestui fenomen includ (-)-hiosciamina, care prezintă de 15 până la 20 de ori mai multă activitate midriatică decât (+)-hiosciamina, și (-)-efedrina, care prezintă de trei ori mai multă activitate presară decât (+)-efedrina, de cinci ori mai multă activitate presară decât (+)-6 ori mai multă activitate presoare decât (+)-6 ori mai mare decât (+)-efedrina, ^ Pseudoefedrina. Toate proprietățile antiscorbutice ale acidului ascorbic rezidă în izomerul (+) O potrivire postulată cu receptorul epinefrinei poate explica de ce (-)-epinefrina prezintă de 12 până la 15 ori mai multă activitate vasoconstrictoră decât (+)-epinefrina amina trebuie să aibă stereochimia văzută cu izomerul (-) pentru a se potrivi cu regiunea hidrofobă sau aromatică, cu site-ul anionic și cu un centru de legare de hidrogen pe receptor. Izomerul (+) (imaginea în oglindă) nu se va alinia corect pe receptor.

Frecvent, denumirea generică indică un stereoizomer specific. Exemplele includ levodopa, dextroamfetamina, dextrometorfanul, levamisolul, dexmetilfenidatul, levobupivacaina, dexlansoprazolul și levotiroxina. Uneori, diferența de activitate farmacologică dintre stereoizomeri este dramatică. Izomerii dextrogitori din seria morfinei sunt supresoare de tuse cu risc mai mic de abuz de substanțe, în timp ce izomerii levogitori (Fig. 2.19) conțin activitate analgezică și risc semnificativ de abuz de substanțe. Deși direcția de rotație optică este opusă celei din seria morfinei, dextropropoxifenul conține activitate analgezică, iar levo-izomerul conține activitate antitusivă. Mai recent, medicamentele comercializate inițial ca amestecuri racemice sunt reintroduse folosind izomerul activ. Denumirea generică a acestuia din urmă nu indică cu ușurință că noul produs este un stereoizomer specific al unui produs deja în uz. Exemplele includ citalopramul racemic și escitalopramul său S-enantiomer; omeprazol racemic și esomeprazolul său S-enantiomer; și modafinilul racemic și armodafinilul său R-enantiomer.

Figura 2.17 conține exemple de medicamente cu atomi de carbon asimetrici. Unele au fost inițial aprobate ca amestecuri racemice, iar mai târziu un izomer specific a fost comercializat cu afirmații că au mai puține reacții adverse la pacienți. Un exemplu al acestuia din urmă este anestezicul local levobupivacaina, care este izomerul 5 al bupivacainei. Atât izomerii R- cât și 5-izomerii au o activitate anestezică locală bună, dar izomerul R poate provoca deprimarea miocardului, ducând la scăderea debitului cardiac, hipotensiune arterială blocată, bradicardie și aritmii ventriculare. În schimb, 5-izomerul prezintă răspunsuri cardiotoxice mai puține, dar totuși o activitate anestezică locală bună. Escitalopramul este izomerul S al antidepresivului citalopram. Există unele dovezi că izomerul R, care conține puțin din inhibarea selectivă dorită a recaptării serotoninei, contribuie mai mult la reacțiile adverse decât izomerul S.

Oricât de dramatice ar fi exemplele anterioare de stereoselectivitate, uneori poate să nu fie rentabil să rezolvi

medicamentul în stereoizomerii săi. Un exemplu este verapamilul antagonist al canalelor de calciu, care ilustrează de ce este dificil de concluzionat că un izomer este superior celuilalt.

S-Verapamilul este un stereoizomer farmacologic mai activ decât ^-verapamilul, dar primul este metabolizat mai rapid prin efectul de primă trecere. Prima trecere se referă la medicamentele administrate pe cale orală care sunt metabolizate pe măsură ce trec prin ficat (vezi capitolul 3). S- şi ^-warfarina sunt metabolizate de două izoenzime diferite ale citocromului P450. Medicamentele care fie inhibă, fie induc aceste enzime pot afecta semnificativ activitatea de anticoagulare a warfarinei.

Din cauza biotransformărilor după administrarea medicamentului, uneori nu are nicio diferenţă dacă se administrează un amestec racemic sau un izomer. Popularul medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) ibuprofen este vândut ca amestec racemic. Enantiomerul S conţine activitate antiinflamatoare prin inhibarea ciclooxigenazei. Izomerul ^ are activitate analgezică cu acţiune centrală, dar este transformat în forma S in vivo (Fig. 2.18).

Pe lângă faptul că majoritatea receptorilor sunt asimetrici, există şi alte motive pentru care stereoizomerii prezintă răspunsuri biologice diferite. Mecanismele de transport activ implică molecule purtătoare asimetrice, ceea ce înseamnă că va exista o legare preferenţială a unui stereoizomer faţă de alţii. Când există diferenţe în proprietăţile fizice, distribuţia izomerilor între fluidele corporale şi ţesuturile în care sunt localizaţi receptorii va diferi. Enzimele responsabile de metabolismul medicamentelor sunt asimetrice, ceea ce înseamnă că timpii de înjumătăţire biologică vor diferi între posibilii stereoizomeri ai aceleiaşi molecule. Aceasta din urmă poate fi o variabilă foarte importantă deoarece metabolitul poate fi de fapt molecula activă.

Figura 2.18 • Interconversia metabolică a R- şi S-ibuprofen.

Conformatii calculate

Acum ar trebui să fie evident că chimiştii medicinali trebuie să obţină o înţelegere exactă a conformaţiei active a moleculei de medicament. Iniţial, modelele moleculare au fost construite din truse care conţineau diferiţi atomi cu diferite stări de valenţă şi oxidare. Astfel, ar exista carboni potriviţi pentru legături simple, duble şi triple carbon-carbon; legături carbon-oxigen pentru alcooli sau eteri şi fragmentul carbonil; legături carbon-azot pentru amine, amide, imine şi nitriţi; şi atomi de carbon pentru inele cu trei, patru, cinci şi mai mari. Seturi mai complete includ diverşi heteroatomi, inclusiv azot, oxigen şi sulf în diferite stări de oxidare. Aceste truse pot fi doar bile şi stick, stick sau sârmă, sau umplerea spaţiului. Acesta din urmă conţinea încercări de a vizualiza în mod realist efectul unui atom mai mare, cum ar fi sulful, în raport cu oxigenul mai mic. Diametrele atomilor din aceste truse sunt proporţionale cu razele van der Waals, corectate de obicei pentru efectele de suprapunere. În schimb, modelele de sârmă descriu de obicei distanţe intra-atomice precise dintre atomi. Un chimist calificat care foloseşte aceste truse poate obţine de obicei o reprezentare 3D destul de precisă. Acest lucru este valabil mai ales dacă este o moleculă

moderat simplă, cu o rigiditate considerabilă. Un exemplu extrem este un steroid cu sistemul de inel fuzionat relativ inflexibil. În schimb, moleculele cu lanţuri formate din mai mulţi atomi pot lua multe forme. Cu toate acestea, va exista cea mai bună formă sau conformaţie care poate fi de aşteptat să se potrivească pe receptor. Numărul de conformere poate fi estimat din ecuaţia 2.17. Calcularea minimului global, conformaţia cu cea mai scăzută energie, poate fi o problemă de calcul dificilă. Să presupunem că există trei legături simple carbon-carbon care se rotesc liber, care sunt rotite în trepte de 10 grade. Ecuaţia 2.17 arată că există 46.656 de conformaţii diferite.

(

360 \ Nr.legaturi rotative

)
increment de unghi

(Ecuaţia 2.17)

Există trei moduri cantitative comune de a obţine estimări ale formelor moleculare preferate necesare pentru o potrivire bună la receptor. Prima, care este cea mai veche şi considerată cea mai precisă, este cristalografia cu raze X. Când se face corect, se poate obţine o rezoluţie până la câteva unităţi angstrom. Acest lucru permite o descriere matematică precisă a moleculei, oferind coordonate atomice în spaţiul 3D care pot fi desenate folosind un program de grafică chimică. O limitare serioasă a acestei tehnici este cerinţa pentru un cristal crescut cu grijă. Unele substanţe chimice nu vor forma cristale. Alţii formează cristale cu simetrii mixte. Cu toate acestea, cu tehnicile de calcul mai noi, inclusiv calculatoarele de mare viteză, sunt acum disponibile baze de date mari de date cristalografice cu raze X. Aceste baze de date pot fi căutate pentru structuri, inclusiv substructuri, similare cu molecula de interes. În funcţie de cât de aproape este meciul, este posibil să obţineţi o idee destul de bună despre conformaţia cu energie scăzută a moleculei de medicament. Aceasta este o procedură comună pentru proteine şi acizi nucleici după obţinerea secvenţelor de aminoacizi şi respectiv nucleotide. Obţinerea acestor secvenţe este acum în mare măsură un proces automat.

Există şi dezbaterea care se întreabă dacă conformaţia găsită în cristal reprezintă conformaţia văzută de receptor. Pentru molecule rigide, probabil că este. La întrebarea este foarte greu de răspuns pentru moleculele flexibile. O tehnică comună este de a determina structura cristalină a unei proteine cu precizie şi apoi de a înmuia cristalul într-o soluţie neapoasă de medicament. Acest lucru permite moleculelor de medicament să difuzeze în locul activ. Cristalul rezultat este reanalizat folosind diferite tehnici, iar conformaţia legată a medicamentului poate fi determinată rapid fără a reface întreaga proteină. Adesea, structura unui medicament legat poate fi determinată într-o zi sau mai puţin.

Din cauza dezavantajelor cristalografiei cu raze X, sunt utilizate două metode pur computaţionale care necesită doar cunoaşterea structurii moleculare. Cele două abordări sunt cunoscute sub denumirea de mecanică cuantică şi mecanică moleculară. Ambele se

bazează pe ipoteze că (a) geometria 3D a unei molecule este o funcţie a forţelor care acţionează asupra moleculei şi (b) aceste forţe pot fi exprimate printr-un set de ecuaţii care se referă la toate moleculele. În cea mai mare parte, ambele tehnici de calcul presupun că molecula se află într-un sistem izolat. Efectele de solvaţie din apă, care sunt comune oricărui sistem biologic, tind să fie ignorate, deşi acest lucru se schimbă odată cu creşterea puterii de calcul. Calculele pot include acum un număr limitat de molecule de apă, unde numărul depinde de cantitatea de timp disponibilă pentru computer. Interesant este că multe cristale crescute pentru analiza cu raze X pot conţine apă în reţeaua cristalină. Rezonanţa magnetică nucleară de înaltă rezoluţie (RMN) oferă un alt mijloc de obţinere a structurilor macromoleculelor şi medicamentelor în soluţie.

Există diferenţe fundamentale între abordările mecanicii cuantice şi moleculare şi ele ilustrează dilema cu care se poate confrunta chimistul medicinal. Mecanica cuantică este derivată din principiile teoretice de bază la nivel atomic. Modelul în sine este exact, dar ecuaţiile folosite în tehnică sunt doar aproximative. Proprietăţile moleculare sunt derivate din structura electronică a moleculei. Se presupune că distribuţia electronilor într-o moleculă poate fi descrisă printr-o sumă liniară de funcţii care reprezintă un orbital atomic. (Pentru carbon, acesta ar fi s, px, py etc.) Mecanica cuantică este computerizată.

intensivă, timpul de calcul pentru obţinerea unei soluţii aproximative crescând de aproximativ N4 ori, unde N este numărul acestor funcţii. Până la apariţia supercalculatoarelor de mare viteză, mecanica cuantică în forma sa pură era limitată la molecule mici. Cu alte cuvinte, nu a fost practic să se efectueze o analiză mecanică cuantică a unei molecule de medicament.

Pentru a face această tehnică mai practică, au fost dezvoltate tehnici de simplificare. În timp ce timpul de calcul este redus, acurateţea rezultatului este, de asemenea, redusă. În general, utilizarea calculelor de tip mecanică cuantică în chimia medicinală este o metodă care încă aşteaptă să se întâmple. Este folosit de laboratoarele cu acces la calcul la scară largă, dar există o dezbatere considerabilă cu privire la utilitatea sa, deoarece trebuie făcute atât de multe aproximări simplificatoare pentru molecule mai mari.

Pentru a depăşi limitarea mecanicii cuantice, a existat motivaţia de a dezvolta abordări alternative ale conformaţiilor de calcul ale moleculelor flexibile. Motivul este că manipularea modelelor computerizate este mult superioară utilizării modelelor fizice tradiţionale. Modelele matematice care utilizează mecanica cuantică sau metodele mai comune ale câmpului de forţă (a se vedea mai târziu) ţin cont mai bine de flexibilitatea inerentă a moleculelor decât modelele fizice cu sfere dure. În plus, este uşor să suprapuneţi unul sau mai multe modele moleculare pe un computer şi să coloraţi fiecare structură separat pentru uşurinţă de vizualizare. Chimiştii medicinali folosesc structurile suprapuse pentru a identifica caracteristicile structurale necesare şi orientarea 3D (farmacofor) responsabilă pentru activitatea biologică observată. Afişarea conformaţiilor multiple disponibile unei singure molecule poate oferi informaţii valoroase despre spaţiul conformaţional disponibil pentru moleculele asemănătoare medicamentelor. În loc să măsori distanţele de legătură cu o riglă, aşa cum sa făcut cu ani în urmă cu modelele

portabile, este relativ uşor să interoghezi un afişaj molecular generat de computer. Deoarece coordonatele fiecărui atom sunt stocate în memoria computerului, se realizează o recuperare rapidă a datelor. Mai mult, forma şi dimensiunea unui sistem molecular pot fi vizualizate şi cuantificate, spre deosebire de situaţia modelelor portabile, când sunt posibile doar inspecţiile vizuale. Cât de multă energie costă exact rotirea unghiurilor de torsiune de la o poziţie la alta? Înţelegerea volumelor de medicament şi a formelor moleculare este extrem de importantă atunci când se definesc situsurile receptorilor complementare (imagine cu volum negativ) necesare pentru a găzdui molecula de medicament.

Grafica computerizată de înaltă rezoluţie care însoţeşte calculele conformaţiei au revoluţionat modul în care se realizează proiectarea medicamentelor. Odată ce o structură moleculară a fost introdusă într-un program software de modelare moleculară, structura poate fi vizualizată din orice perspectivă dorită. Unghiurile diedrice pot fi rotite pentru a genera noi conformaţii, iar grupurile funcţionale pot fi eliminate sau modificate aproape fără efort. După cum s-a indicat anterior, caracteristicile moleculare (lungimi de legătură, unghiuri de legătură, distanţe nelegate etc.) pot fi calculate cu uşurinţă din coordonatele 3D stocate.

Datorită uşurinţei de calcul în raport cu mecanica cuantică, chimiştii medicinali îmbrăţişează mecanica moleculară. Calculele câmpului de forţă se bazează pe conceptul fundamental că un model cu bile şi arc poate fi utilizat pentru a aproxima o moleculă.20,21 Adică poziţiile relative stabile ale

Capitolul 2 # Strategii de proiectare a medicamentelor 33 atomii dintr-o moleculă sunt o funcţie a interacţiunilor prin legătură şi prin spaţiu, care pot fi descrise prin relaţii matematice relativ simple. Complexitatea ecuaţiilor matematice utilizate pentru a descrie modelul cu bile şi arc este o funcţie de natura, dimensiunea şi forma structurilor. Mai mult, ecuaţiile fundamentale folosite în câmpurile de forţă sunt mult mai puţin complicate decât cele găsite în mecanica cuantică. De exemplu, moleculele organice tensionate mici necesită detalii mai mari decât sistemele mai puţin tensionate, cum ar fi peptidele şi proteinele. În plus, se presupune că energia totală a moleculei este o însumare a componentelor energetice individuale, aşa cum este subliniat în ecuaţia 2.18. Cu alte cuvinte, energia totală (Etotal) este împărţită în componente energetice, care sunt atribuite întinderii legăturilor (Estretching), îndoirii unghiului (Ebending), interacţiunilor nelegate (£nonbonded), interacţiunilor de torsiune (Etorsion) şi termenilor de energie cuplată (Ecross-teims). Termenii încrucişaţi combină două mişcări interdependente (îndoire-întindere, întindere-întindere, torsiune-întindere etc.). Împărţirea energiei totale în termeni asociaţi cu distorsiunile din valorile de echilibru este modul în care majoritatea chimiştilor şi oamenilor de ştiinţă în domeniul biologic tind să se gândească la molecule.

Etotal legături X Întindere + unghiuri XEflexie

Xnelegat (EVDW Eelectrostatics)

EX diedriEtorsion E XEtermeni încrucişaţi (Ec. 2.18)

Fiecare atom este definit (parametrat) în termenii acestor termeni energetici. Ceea ce înseamnă aceasta este că validitatea mecanicii moleculare depinde de acurateţea procesului de parametrizare. Din punct de vedere istoric, hidrocarburile saturate s-au dovedit uşor de parametrizat, urmate de heteroatomi selectivi, cum ar fi oxigenul eteric şi aminele. Sistemele nesaturate, inclusiv aromaticitatea, au cauzat probleme din cauza delocalizării electronilor, dar acest lucru pare să fi fost rezolvat. Atomii încărcaţi, cum ar fi anionul carboxilat şi amina protonată, se pot dovedi a fi o problemă reală, în special dacă sarcina este delocalizată. Cu toate acestea, mecanica moleculară este folosită din ce în ce mai mult de chimiştii medicinali pentru a obţine o mai bună înţelegere a conformaţiei preferate a moleculelor de medicament şi a macromoleculelor care compun receptorul. Programele de calculator sunt uşor disponibile şi rulează pe computere desktop relativ ieftine, dar puternice.

Singura modalitate de a testa validitatea rezultatului din calculele mecanicii cuantice sau moleculare este de a compara structura sau proprietatea calculată cu datele experimentale reale. Evident, datele cristalografice oferă o măsură fiabilă a preciziei a cel puţin unuia dintre conformerii de energie scăzută. Deoarece acest lucru nu este întotdeauna fezabil, alte măsurători fizico-chimice sunt folosite pentru comparaţie. Acestea includ compararea energiilor vibraţionale calculate, a căldurilor de formare, a momentelor de dipol şi a energiilor conformaţionale relative cu valorile măsurate. Când rezultatele sunt inconsecvente, valorile parametrilor sunt ajustate. Această reajustare a parametrilor este analogă cu abordarea fragmentului pentru calcularea coeficienţilor de partiţie octanol/apă. Valorile fragmentelor şi factorii de corecţie însoţitori sunt determinate prin compararea coeficienţilor de partiţie calculaţi cu o populaţie mare de coeficienţi de partiţie determinaţi experimental.

0 60 120 180 240 300 360

Unghi diedru

Figura 2.19 • Energia potenţială pentru butan. Energia (kcal/mol) este reprezentată pe axa y faţă de unghiul de torsiune Csp3-Csp3-Csp3-Csp3, care este reprezentat pe axa x. Sunt trei minime. Cele două conformere gauche au o energie mai mare decât anti-conformerul cu aproximativ 0,9 kcal/mol.

O diagramă energetică simplificată pentru butanul de hidrocarbură este prezentată în Figura 2.19. Acesta ilustrează faptul că energia creşte şi scade în timpul rotaţiei în jurul legăturii centrale Csp3-Csp3 în funcţie de poziţiile relative ale grupărilor metil. Vârfurile de pe curbă corespund maximelor energetice, în timp ce văile corespund minimelor energetice. Pentru butan, există două tipuri diferite de minime: unul este pentru conformaţia anti butan

și celelalte două corespund conformațiilor gauche butan. Anti conformația este minimul global, ceea ce înseamnă că are cea mai mică energie absolută dintre cele trei conformații posibile cu energie scăzută. Diferențele dintre energiile conformaționale nu pot fi atribuite doar interacțiunilor sterice. Structurile cu mai mult de o legătură rotativă au mai multe minime disponibile. Cunoașterea conformațiilor permise disponibile pentru moleculele asemănătoare medicamentelor este importantă în scopuri de proiectare.

O diagramă de energie mai tipică este prezentată în Figura 2.20. Observați că unele dintre minime sunt aproape echivalente și este ușor să treceți de la un minim la altul. Numai din diagramele energetice, este dificil să se răspundă la întrebarea care dintre conformațiile scăzute sau moderat scăzute ale ligandului se potrivește receptorului? La această întrebare se poate răspunde parțial presupunând că conformațiile cu energie mai mică sunt mai mult populate și, prin urmare, sunt mai probabil să interacționeze cu receptorul. Cu toate acestea, interacțiuni specifice, cum ar fi formarea legăturilor de hidrogen și interacțiunile dipol-dipol, pot afecta nivelurile de energie ale diferitelor conformații. Prin urmare, conformația legată a unui medicament este rareori conformația sa cu cea mai scăzută energie.

Deoarece privirea exclusiv la moleculă poate duce la concluzii ambigue cu privire la conformația atunci când se andoculează la receptor, acest lucru a condus la calcularea conformațiilor macromoleculei care este receptorul și la vizualizarea rezultatelor. O capacitate pe care software-ul de grafică de astăzi reprezintă structuri moleculare în multe

qI 1 1 1 1 1

0 60 120 180 240 300 360

Unghi de torsiune

Figura 2.20 • Diagrama care arată maximele și minimele de energie, deoarece doi atomi de carbon substituiți legați printr-o singură legătură sunt rotite la 360 de grade unul față de celălalt.

moduri diferite, în funcție de proprietățile pe care se decide să le evidențieze. Dorzolamida este un bun exemplu de medicament care a implicat metode de proiectare asistată de computer (CADD) în dezvoltarea sa.22 Figura 2.21 prezintă o reprezentare standard a dorzolamidei dintr-un pachet software de modelare moleculară. Atomii pot fi codificați prin culori în diferite moduri, în funcție de diferitele proprietăți pe care s-ar putea dori să le evidențiezi. După cum sa menționat anterior, totuși, este important să cunoaștem dimensiunea și forma moleculei. Sunt posibile diferite reprezentări. O tehnică convenabilă de vizualizare este de a avea atomii și legăturile afișate simultan cu suprafața van der Waals

reprezentată printr-o distribuţie uniformă a punctelor. Aceste suprafeţe de puncte sunt convenabile, deoarece conectivitatea atomică este afişată împreună cu dimensiunea şi forma corespunzătoare a suprafeţei moleculare. Pe măsură ce tehnologia grafică pe computer s-a îmbunătăţit, a devenit posibil să se reprezinte suprafaţa ca un volum translucid, prezentat în Figura 2.22, în care

Figura 2.21 • O reprezentare generată de computer a dorzolamidei. Structura a fost minimizată cu energie folosind Spartan '08.

Dorzolamidă

În cele din urmă, imaginile de grafică computerizată ale interacţiunilor medicament-receptor, indiferent dacă sunt luate din date de cristal de raze X sau generate in silico, oferă o perspectivă asupra interacţiunilor de legare, aşa cum se arată în Figura 2.23. O afişare completă a tuturor centrilor atomici dintr-o structură de proteine oferă prea multe detalii. Cel mai frecvent, aşa cum se arată în Figura 2.23, o structură cu panglică urmăreşte coloana vertebrală a lanţului principal de proteine.23 Abordarea Richardson este un alt afişaj utilizat în mod obişnuit pentru a evidenţia caracteristicile structurale secundare, în care cilindrii denotă helice, săgeţile denotă foi ^, iar tuburile sunt folosite pentru bobine şi spire.24

Deoarece moleculele de medicament intră în contact cu solvenţii şi locurile receptorului prin contacte de suprafaţă, este esenţial să existe metode precise pentru a reprezenta corect suprafeţele moleculare. În astfel de scopuri au fost dezvoltaţi algoritmi şi continuă să fie îmbunătăţiţi. Cel mai simplu mod de a reprezenta o formă moleculară este aşa-numita suprafaţă van der Waals (Fig. 2.22), în care fiecare atom constituent contribuie la suprafaţa expusă la suprafaţa moleculară globală. Fiecărui atom i se atribuie un volum corespunzător razei sale van der Waals şi doar unirea sferelor atomice contribuie. Aceste suprafeţe van der Waals au mici crăpături şi buzunare care nu pot intra în contact cu moleculele de solvent. O altă suprafaţă, cunoscută sub numele de solvent accesibil sau suprafaţă Connolly, poate fi generată.25 Algoritmul ia suprafaţa van der Waals şi rulează o sferă, având volumul unei molecule de apă cu o rază de 1,4 Â, peste ea. Oriunde sfera intră în contact cu suprafaţa originală, se creează o nouă suprafaţă. Această suprafaţă extinsă este o reprezentare mai realistă a contactului cu moleculele de apă. O altă suprafaţă asemănătoare accesibilă solvenţilor este cunoscută ca suprafaţa Lee şi Richards.26 Această suprafaţă este construită

într-un mod analog, cu o sferă rulată peste suprafaţa van der Waals, dar limita este luată ca o linie care leagă centrul de masă al sferei de la un punct la altul. De asemenea, este posibil să se calculeze suprafaţa exclusă de solvent. Suprafeţele polare şi nepolare pot fi utilizate ca descriptori QSAR, iar multe modele computerizate pentru solvatare folosesc suprafeţe accesibile la solvenţi (SAS A). În mod obişnuit, densitatea electrostatică poate fi afişată pe suprafaţa unei structuri moleculare, oferind o grilă cu coduri de culoare uşor de recunoscut care poate fi utilizată pentru a deduce grupările funcţionale de legare complementare ale receptorului presupus.

Un obiectiv al programelor de andocare este de a analiza un set mare de date pentru a localiza compuşii care par să aibă structura şi conformaţia atomică pentru a se andoca uşor la receptor. Deşi există mai multe programe software disponibile, capacitatea lor de a diferenţia între liganzi şi momeli cunoscuţi nu a atins un nivel în care această abordare a căutării bazelor de date să devină standard. Cu alte cuvinte, programele vor selecta liganzi validi şi le vor arăta că se andochează în mod corespunzător cu receptorul, dar au, de asemenea, andocat momeli şi, de asemenea, fac o treabă slabă de a prezice afinitatea de legare a ligandului.27,28 Această problemă este atât de provocatoare încât a fost creată o bază de date cu momeli de andocare.29

Relaţii tridimensionale cantitative structură-activitate

Odată cu modelarea moleculară din ce în ce mai comună, paradigma QSAR care folosea în mod tradiţional descriptori fizico-chimici pe o moleculă bidimensională poate fi adaptată la spaţiul 3D. În esenţă, metoda necesită cunoaşterea formei 3D a moleculei. Modelarea precisă a moleculei este crucială. Se selectează o referinţă (eventual molecula prototip) sau o formă cu care sunt comparate toate celelalte molecule. Metoda originală a cerut suprapunerea moleculelor de test cu molecula de referinţă şi minimizarea diferenţelor de suprapunere. Apoi, distanţele au fost calculate între locaţii arbitrare de pe moleculă. Aceste distanţe au fost utilizate ca variabile în ecuaţiile de regresie QSAR. Deşi suprapunerea sistemelor de inele rigide, cum ar fi tetraciclinele, steroizii şi penicilinele sunt relativ uşoare, moleculele flexibile se pot dovedi provocatoare. Examinaţi următoarea moleculă ipotetică. În funcţie de mărimea diferitelor grupări R şi de tipul de atom reprezentat de X, o familie de compuşi reprezentaţi de această moleculă ar putea avea diverse conformaţii. Chiar şi atunci când conformaţiile pot fi cunoscute cu o certitudine rezonabilă, punctele de referinţă esenţiale pentru activitate trebuie identificate. Este suprapunerea care implică carbonul tetraedric importantă pentru activitate? Sau ar trebui inelul cu cinci membri să ofere punctele de referinţă? Şi în ce direcţie ar trebui să fie rotită? Presupunând că Rb este o parte importantă a farmacoforului, ar trebui ca inelul cu cinci membri să fie rotit astfel încât Rb să fie îndreptat în jos sau în sus? Acestea nu sunt întrebări banale, iar studiile de succes 3D-QSAR au depins doar de modul în care anchetatorul poziţionează moleculele unul faţă de celălalt. Există mai multe cazuri în care structurile aparent foarte asemănătoare s-au dovedit a se leagă de un anumit receptor în orientări diferite.

Rd

Există diferiţi algoritmi pentru măsurarea gradului de similitudini conformaţionale şi de formă, inclusiv analiza formei moleculare (MSA), 30 geometria distanţei 31 şi matrice de similaritate moleculară. Conectivitatea moleculară este o aplicaţie frecvent utilizată a teoriei grafurilor.34-36

Pe lângă compararea cât de bine se suprapune o familie de molecule cu o moleculă de referinţă, există pachete software sofisticate care determină parametrii fizico-chimici localizaţi la distanţe specifice de suprafaţa moleculei. Un exemplu al acestei abordări este analiza comparativă a câmpului molecular (CoMFA).37,38 Molecula ipotetică este plasată într-o grilă (Fig. 2.24) şi suprafaţa ei este prelevată la o distanţă specificată. Tipurile de parametri includ potenţial steric, Lennard-Jones şi alţi parametri chimici cuantici, parametri electrostatici şi steric şi coeficienţi de partiţie. Rezultatul sunt mii de variabile independente. Analiza standard de regresie necesită ca dimensionalitatea să fie redusă şi să fie utilizate teste riguroase de validitate. Cele mai mici pătrate parţiale (PLS) a fost cea mai comună metodă statistică utilizată. Elegant, deoarece algoritmul CoMFA este pentru explicarea interacţiunilor ligand-receptor pentru un set de molecule, metoda singură nu îndreaptă cu uşurinţă investigatorul către următoarea moleculă care ar trebui sintetizată. Pentru a ocoli problema alinierii stricte a unei anumite conformaţii cu alta, există metode care eşantionează mai multe conformaţii posibile ale unui set de posibili liganzi. Acesta se numeşte 4D-QSAR.39

Metodologia CoMFA este utilizată în analizele de similitudine care compară capacitatea conformerelor moleculare de a se lega de un receptor. Aceasta se numeşte analiză comparativă a indicilor de similaritate moleculară sau CoMSIA.40 Este similar cu CoMFA prin faptul că moleculele sunt aliniate într-o grilă, dar diferă prin tipul de indici sau descriptori, funcţiile gaussiene producând descriptori care descriu legarea la receptor fiind cea mai utilă.

Căutare în baze de date şi minerit

După cum sa subliniat anterior, receptorii pot fi izolaţi şi donaţi. Aceasta înseamnă că este posibil să se determine structurile acestora. Majoritatea sunt proteine şi asta înseamnă că trebuie să-şi determine secvenţa de aminoacizi. Acest lucru se poate face fie prin degradarea proteinei, fie prin obţinerea secvenţei de nucleotide a genei structurale care codifică receptorul şi folosind codul genetic triplet pentru a determina secvenţa de aminoacizi. Părţile receptorului care leagă medicamentul (ligand) pot fi determinate prin mutageneză direcţionată. Aceasta modifică secvenţa de nucleotide în anumite puncte ale genei şi, prin urmare, modifică aminoacizii specifici. De asemenea, reţineţi că multe enzime devin receptori atunci când scopul este de a le modifica activitatea. Exemple ale acestora din urmă includ acetilcolinesteraza, monoaminoxidaza, proteaza HIV, renina, ACE şi tetrahidrofolat reductază.

Punctul de plecare este o bază de date a structurilor chimice. Ele pot aparţine unor mari firme farmaceutice sau agrochimice care au sintetizat literalmente compuşii din baza de date şi îi au pe raft. Alternativ, baza de date poate fi construită astfel încât să fie reprezentate mai multe clase chimice diferite şi modele de substituenţi. (Vezi discuţia despre izosterism în secţiunea următoare.) Primul pas este de a converti moleculele bidimensionale tradiţionale sau istorice în structuri 3D ale căror distanţe intramoleculare sunt cunoscute. Ţinând cont de problemele de a găsi conformaţia „corectă" pentru molecula flexibilă, în urma căutării ar putea rezulta lovituri şi greşeli false. În continuare, trebuie determinate dimensiunile site-ului activ. În mod ideal, receptorul a fost cristalizat şi din coordonate se obţin distanţele intramoleculare dintre ceea ce se presupune că sunt locaţii cheie. Dacă receptorul nu poate fi cristalizat, există metode de estimare a formei 3D bazate pe căutarea bazelor de date cristalografice şi potrivirea secvenţelor de aminoacizi ale proteinelor a căror structură terţiară a fost determinată.

Din fericire, au fost determinate structurile cristaline a mii de proteine, iar structurile lor au fost stocate în Brookhaven Protein Databank. Acum se ştie că proteinele cu funcţii similare au secvenţe de aminoacizi similare în diferite regiuni ale proteinei. Aceste secvenţe tind să prezinte aceleaşi forme în ceea ce priveşte formele a-helix, paralele şi antiparalele ^-pliate, spire în lanţ, etc. Folosind aceste informaţii plus parametrii mecanici moleculari, pot fi estimate forma proteinei şi dimensiunile situsului activ. Figura 2.25 conţine componentele semnificative ale unui sit activ ipotetic. Observaţi că patru reziduuri de aminoacizi în poziţii

Figura 2.25 • Diagrama unui situs receptor ipotetic, care arată distanţele dintre grupurile funcţionale.

25, 73, 102 şi 147 au fost identificate ca fiind importante fie pentru legarea ligandului la situs, fie pentru activitatea intrinsecă a receptorului. Reţineţi că Figura 2.25 este o reprezentare bidimensională a unei imagini 3D. Prin urmare, distanţele dintre resturile de aminoacizi trebuie să ţină cont de faptul că fiecare reziduu este deasupra sau sub planurile celorlalte trei reziduuri. Pentru ca un ligand artificial să „acopere" sau să se potrivească în sit, trebuie luate în considerare şase distanţe: (a) Lys-Glu, (b) Glu-Phe, (c) Phe-Ser, (d) Ser-Lys, (e) Glu-Phe şi (f) Lys-Phe. În realitate, nu toate cele şase distanţe pot fi importante. La selectarea liganzilor potenţiali, candidaţii pot include un reziduu încărcat pozitiv (amină protonată), inel aromatic, donor sau acceptor de legături de hidrogen (hidroxi, fenol, amină, nitro) şi acceptor de legătură de hidrogen sau un reziduu încărcat negativ (carboxilat) care va interacţiona cu aspartatul, fenilalanina, serină şi respectiv reziduale. Se construieşte un şablon care conţine reziduurile adecvate la distanţe corespunzătoare cu geometrii corecte, iar baza de date chimică este căutată pentru molecule care se potrivesc şablonului. Se obţine un grad de potrivire sau potrivire pentru fiecare „lovitură". Răspunsurile lor biologice sunt obţinute, iar modelul pentru receptor este rafinat în continuare. Pot fi sintetizaţi liganzi noi, mai bine definiţi.

Pe lângă distanţele interatomice, bazele de date chimice vor conţine valori fizico-chimice importante, inclusiv coeficienţi de partiţie, termeni electronici, refracţie molară, pKa, solubilităţi şi valori sterice. Aranjamentele atomilor pot fi codificate prin conectivitate moleculară sau alţi descriptori topologici. Rezultatul este un „potop de date" care necesită interpretare, cantităţi mari de stocare a datelor şi mijloace rapide de analiză. De obicei, compuşii trebuie să se încadreze în limitele definite care estimează ADME.

Bazele de date chimice pot conţine sute de mii de molecule care ar putea fi liganzi adecvaţi pentru un receptor. Dar, indiferent cât de bună este adaptarea receptorului, molecula candidată nu este de nici un folos dacă absorbţia este slabă sau dacă medicamentul este excretat prea lent din organism. O analiză a 2.245 de medicamente a condus la un set de „reguli" numit Lipinski Rule of Five.41,42 O moleculă candidată este mai probabil să aibă o absorbţie sau o permeabilitate slabă dacă:

Greutatea moleculară depăşeşte 500.

Coeficientul de partiţie octanol/apă calculat depăşeşte 5.

Există mai mult de 5 donatori de legături H exprimaţi ca sumă de grupări OH şi NH.

Există mai mult de 10 acceptori de legături H exprimaţi ca suma atomilor de N şi O.

Din cauza erorilor la căutarea sau extragerea bazelor de date, au existat două modificări sugerate. Prima dintre acestea este de a lua în considerare faptul că mulţi compuşi vor fi ionizaţi semnificativ la pH fiziologic şi, prin urmare, vor folosi coeficientul de distribuţie log D cu o limită superioară de 5,5, mai degrabă decât un log P de 5,43. Rezultate similare au fost găsite la evaluarea erbicidelor şi pesticidelor. 2.10).45

Evaluarea rapidă a unui număr mare de molecule este uneori numită screening cu randament ridicat (Fig. 2.26). Screening-ul poate fi in vitro, măsurând adesea cât de bine se leagă moleculele testate de receptorii donaţi sau de situsurile active ale enzimelor. Dispozitivele robotizate sunt disponibile pentru această testare. Pe baza rezultatelor, căutarea structurilor viabile este restrânsă şi sunt sintetizaţi noi compuşi. Criteriile de activitate se vor baza pe structură şi valori fizico-chimice. Modelele QSAR, inclusiv 3D-QSAR, pot fi dezvoltate pentru a ajuta la proiectarea de noi liganzi activi.

Alternativ, căutarea poate fi virtuală. Din nou pornind de la acelaşi tip de bază de date şi de dimensiunile sitului activ, se estimează capacitatea compuşilor din baza de date de a se potrivi sau de a lega. Receptorul virtual va include atât

TABELUL 2.10 Modificări sugerate la Regula de cinci Lipinski

Sursa: Ghose, AK, Viswanadhan, VN şi Wendoloski, JJ: J. Comb. Chim. 1:55, 1999.

dimensiuni şi caracteristici fizico-chimice. Ținând cont de faptul că receptorul este o proteină, vor exista acceptori şi donatori de legături de hidrogen (serină, treonină, tirozină), lanţuri laterale încărcate pozitiv şi negativ (lizină, histidină, acid glutamic, acid aspartic), lanţuri laterale nepolare sau hidrofobe (leucină, izoleucină, valină, alanină) şi fentyrolanine induse. Tipul de grupuri care vor fi atrase sau respinse de tipul de lanţ lateral de aminoacizi este codificat în baza de date chimică. Screening-ul virtual va duce la dezvoltarea unui model rafinat pentru o legare bună, iar căutarea se repetă. Atunci când modelul este considerat valid, acesta trebuie testat prin screening efectiv în sistemele de testare biologică şi prin sintetizarea de noi compuşi pentru a-şi testa validitatea.

O altă abordare a căutării într-o bază de date de compuşi este utilizarea fragmentelor chimice descrise mai devreme. Există dezbateri în desfăşurare cu privire la tipul de fragmente care vor avea cele mai multe hit-uri. Cu toate acestea, acum există biblioteci de fragmente construite în jurul gamei de proprietăţi fizico-chimice, solubilităţi, diversitate moleculară şi asemănare cu medicamentele fragmentelor pe baza prezenţei lor în compuşii existenţi.46

Izosterismul

În procesul de proiectare a noilor compuşi activi din punct de vedere farmacologic sau de căutare în baze de date, este important să nu se limiteze definirea structurilor la atomi specifici. Un concept important este izosterismul, un termen care a fost folosit pe scară largă pentru a descrie selecţia componentelor structurale - caracteristicile sterice, electronice şi de solubilitate care le fac interschimbabile în medicamentele din aceeaşi clasă farmacologică. Conceptul de izosterism a evoluat şi s-a schimbat semnificativ în anii de la introducerea lui de către Langmuir în 1919.47 Langmuir, în timp ce căuta o corelaţie care să explice asemănările în proprietăţile fizice pentru moleculele neizomerice, a definit izosterii ca compuşi sau grupuri de atomi având acelaşi număr şi aranjament de electroni. Izosterii care au fost izoelectrici (adică, cu aceeaşi sarcină totală, precum şi acelaşi număr de electroni) ar avea proprietăţi fizice similare. De exemplu, moleculele N2 şi CO posedă ambele 14 electroni în total şi nicio sarcină şi prezintă proprietăţi fizice similare. Exemple înrudite descrise de Langmuir au fost CO2, N2O, Ns" şi NCO" (Tabelul 2.11).

Odată cu o înțelegere sporită a structurilor moleculelor, s-a pus mai puţin accent pe numărul de electroni implicaţi, deoarece variaţiile de hibridizare în timpul formării legăturilor pot duce la diferenţe considerabile în unghiurile, lungimile şi polarităţile legăturilor formate de atomi cu acelaşi număr de electroni periferici. Chiar şi acelaşi atom poate varia foarte mult în caracteristicile sale structurale şi electronice atunci când face parte dintr-un grup funcţional diferit. Astfel, azotul face parte dintr-o structură plană în grupul nitro, dar formează vârful unei structuri piramidale în amoniac şi amine.

Grupurile de atomi care conferă proprietăţi fizice sau chimice similare unei molecule din cauza asemănărilor în mărime, electronegativitate sau stereochimie sunt acum denumite frecvent prin termenul general de izoster. Recunoaşterea timpurie a faptului că benzenul şi tiofenul erau asemănătoare în multe dintre proprietăţile lor (Fig. 2.27) a condus la termenul

de echivalent inel pentru grupa vinilenă (—CH=CH—) şi sulf divalent (—S—). Acest concept a condus la înlocuirea atomului de sulf din sistemul inelar fenotiazinic al agenţilor tranchilizanţi cu vinilenă.

TABELUL 2.11 Izosteri chimici aliciclici utilizaţi în mod obişnuit

Atomi şi grupări univalente

—CH3 — NH2 —OH —F —Cl

—Cl —SH

—Br — i— Pr

Atomi şi grupări bivalente

—CH2— —NH— —O— —S—

—COCH2R —CONHR

—CO2R —COSR

Atomi şi grupări trivalente

(1) —CH= —N=

Sursa: Silverman, RB: The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. New York, Academic Press, 1992.

grup pentru producerea medicamentelor antidepresive din clasa dibenzodiazepinelor. Gruparea vinilenă dintr-un sistem inelar aromatic poate fi înlocuită cu alţi atomi izosterici la sulf, cum ar fi oxigen (furan) sau NH (pirol); cu toate acestea, în astfel de cazuri, caracterul aromatic este semnificativ scăzut (Fig. 2.27).

Exemple de perechi izosterice care posedă configuraţii sterice şi electronice similare sunt ionii carboxilat (COO_) şi sulfonamidă (SO2NR-); cetonă (CFO) şi sulfonă (O=S=O); clorură (CI_) şi trifluormetil (CF3); hidrogen (—H) şi fluor (—F); hidroxi (—OH) şi amină (—NH2); hidroxi (—OH) şi tiol (—SH). Grupările eter divalent (—O—), sulfură (—S—), amină (—NH—) şi metilen (—CH2—), deşi sunt diferite din punct de vedere electronic, sunt suficient de asemănătoare în natura lor sterică pentru a fi frecvent interschimbabile în proiectarea de noi medicamente.48

Compuşii pot fi modificaţi prin înlocuiri izosterice ale atomilor sau grupărilor, pentru a dezvolta analogi cu efecte biologice selectate sau pentru a acţiona ca antagonişti ai metaboliţilor normali. Fiecare serie de compuşi care prezintă un efect biologic specific trebuie luată în considerare separat, deoarece nu există reguli generale care să prezică dacă activitatea biologică va fi crescută sau scăzută. Urmează câteva exemple de acest tip.

Când un grup este prezent într-o parte a unei molecule în care poate fi implicat într-o interacţiune esenţială sau poate influenţa

Figura 2.27 • Exemple de sisteme de inele izosterice.

Adenina

Hipoxantina

metaboliţi

K — OH —1

Uracil

metabolit

5-Fluorouracil

Antimetabolit

6-Mercaptopurina

R = SH Antimetabolit

Ri

Acid folic R^i = OH; R2 = H Vitamina

Metotrexat Rt = NH2; R2 = CH3 Antimetabolit

Figura 2.28 • Exemple de modul în care izosterismul produce medicamente care inhibă activitatea metabolitului nativ.

reacţiile grupurilor învecinate, înlocuirea izosterică produce uneori analogi care acţionează ca antagonişti. Grupările 6-NH2 şi 6-OH par să joace roluri esenţiale în interacţiunile de hidrogen-legături ale perechilor de baze în timpul replicării acidului nucleic în celule (Fig. 2.28). Adenina, hipoxantina şi 6-mercaptopurina antineoplazică ilustrează modul în care înlocuirea grupărilor sulfhidril izosterice cu legături de hidrogen semnificativ mai slabe are ca rezultat o blocare parţială a acestei interacţiuni şi o scădere a ratei de sinteză celulară. În mod similar, înlocuirea grupării hidroxil a acidului pteroilglutamic (acidul folic) cu gruparea amino izosterică şi adăugarea grupării metil la p-aminobenzoat conduce la metotrexat utilizat pe scară largă, un antimetabolit de folat. Înlocuirea hidrogenului în poziţia 5 a uracilului cu fluor izosteric care produce 5-fluorouracil blochează etapa de metilare care duce la timină.

Pe măsură ce se dezvoltă o mai bună înţelegere a naturii interacţiunilor dintre enzimele de metabolizare a medicamentelor şi receptorii biologici, selecţia grupărilor izosterice cu proprietăţi electronice, solubile şi sterice speciale ar trebui să permită prepararea raţională a medicamentelor care acţionează mai selectiv. În acelaşi timp, rezultatele obţinute prin aplicarea sistematică a principiilor înlocuirii izosterice ajută la înţelegerea naturii acestor receptori.

Există medicamente dezvoltate folosind metode mai noi de proiectare a medicamentelor asistate de computer?

Aceeaşi întrebare pusă în discuţia despre QSAR trebuie pusă cu privire la metodele mai noi CADD. Sunt produsele lor comerciale care au fost descoperite folosind aceste tehnici? Aici, răspunsul este da. Exemplul dorzolamidei este unul. Alţii includ inhibitorul ECA captopril şi inhibitorii de protează HIV nelfinavir şi amprenavir. În realitate, CADD modern este utilizat în combinaţie cu designul de medicamente bazat pe structură şi QSAR. Aceste metode permit chimistului medicinal să se concentreze mai rapid asupra componentelor structurale care sporesc activitatea şi oferă specificitatea receptorului.49,50.

0 PAgini WEB SELECTATE

Domeniul designului de medicamente, în special acele aspecte care necesită utilizarea intensivă a calculatorului, este din ce în ce mai prezentat pe paginile Web. Facultăţii şi studenţii ar putea considera că este instructiv să caute pe Web la intervale regulate. Multe departamente de chimie universitare au organizat pagini Web care oferă legături excelente. Sunt enumerate un număr mic de site-uri reprezentative care prezintă legături de design de medicamente. Unele au ilustraţii excelente. Aceste listări nu ar trebui să fie considerate niciun tip de aprobare din partea autorului, editorilor sau editorului. Într-adevăr, unele dintre aceste site-uri pot dispărea.

http://www.nih.gov/

(Termeni de căutare: QSAR; modelare moleculară)
http://www.cooper.edu/engineering/chemechem/monte.html
http://www.clunet.edu/BioDev/omm/gallery.htm
http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature19.html http://www.pomona.edu/

(Termeni de căutare: QSAR; chimie medicinală)
http://www.umass.edu/microbio/rasmol/index2.htm http://www.webmo.net/

http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties http://www.pharma-algorithms.com/webboxes/

Numiţi cel puţin două moduri prin care timpul de înjumătăţire farmacologic al unui medicament poate fi scurtat după administrare.

Definiţi acidul conjugat şi baza conjugată.

Estimaţi procentul de ionizare a acidului acetic (pKa 4,8) la pH 3,8 şi la pH 5,8.

V-aţi aştepta ca selegilina să fie mai solubilă în apă sau insolubilă la pH fiziologic? (Căutaţi pKa-ul selegilinei în Anexă.)

Ce reprezintă fiecare dintre următoarele acronime? QSAR, CADD, CoMFA, CoMSIA, Jurnal P, Jurnal D, HTS

Ordonați următoarele tipuri de legături de la cel mai slab la cel mai puternic: van der Waals, covalent, hidrogen, ionic, dipol-dipol.

Ce este regula celor cinci Lipinski? Dați o aplicație unde poate fi aplicată.

REFERINȚE

Crum Brown, A. şi Fraser, T.: R. Soc. Edinburgh 25:151, 1868-1869.

Grime, JMA, Edwards, MA, Rudd, NC, şi colab.: Proc. Nat. Acad. Sci. 105:14277, 2008.

Benfenati, E., Gini, G., Piclin, N., şi colab.: Chemosphere 53:1155, 2003.

Mannhold, R., Poda, GI, Ostermann, CE, şi colab.: J. Pharm. Sci. 98:861, 2009.

Hansch, C., Leo, A. şi Hoekman, D.: Exploring QSAR: Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC, Societatea Americană de Chimie, 1995.

Hansch, C. şi Lien, EJ: J. Med. Chim. 14:653, 1971.

Dearden, JC, şi George, E.: J. Pharm. Pharmacol. 31:S45P, 1979.

Stuper, AJ, Brugger, WE şi Jurs, PC: Studii asistate de computer ale structurii chimice şi funcției biologice. New York, John Wiley & Sons, 1979.

Martin, YC, Kofron, JL şi Traphagen, LM: J. Med. Chim. 45:4350, 2002.

Maggiora, GM: J. Chem. Inf. Model. 46:1535, 2006.

Doweyko, AM: J. Computer-Aided Molec. Design 22:81, 2008.

Eriksson, LE, Jaworska, J., Worth, AP şi colab.: Environmental Health Perspectives 111:1361, 2003.

Konovalov, DA, Llewellyn, LE, Heyden, YV, et al.: J. Chem. Inf. Model. 48:2081, 2008.

Roy, PP, Paul, S., Mitra, I., şi colab.: Molecules 14:1660, 2009.

Gedeck, P., Rohde, B. şi Bartels, C.: J. Chem. Inf. Model. 46:1924,

2006.

Johnson, SR: J. Chem. Inf. Model. 48:25, 2008.

Baker, BR: J. Pharm. Sci. 53:347, 1964.

Chiou, CY, Long, JP, Cannon, JG, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 166:243, 1969.

Smissman, E., Nelson, W., Day, J., şi colab.: J. Med. Chim. 9:458, 1966.

Burkert, U. şi Allinger, NL: Mecanica moleculară. Monografia ACS 177. Washington, DC, Societatea Americană de Chimie,

1982.

Rappe, AK şi Casewit, C.: Molecular Mechanics Across Chemistry. Sausalito, CA, University Science Books, 1992.

Greer, J., Erickson, JW, Baldwin, JJ, şi colab.: J. Med. Chim. 37:1035, 1994.

Carson, M., şi Bugg, CE: J. Mol. Graphics 4:121, 1986.

Richardson, JS şi Richardson, DC: Trends Biochem. Sci. 14:304, 1989.

Connolly, ML: Science 221:709, 1983.

Lee, B. şi Richards, FM: J. Mol. Biol. 55:379, 1971.

Warren, GL, Andrews, CW, Capelli, A., şi colab.: J. Med. Chim. 49:5912, 2006.

Leach, AR, Shoichet, BK şi Peishoff, CE: J. Med. Chem.: 49: 5851, 2006.

Huang, H., Shoichet, BK şi Irwin, JJ: J. Med. Chem.: 49:6789, 2006.

Hopfinger, AJ şi Burke, BJ: Analiza formei moleculare: un formalism pentru a stabili cantitativ similaritatea moleculară spaţială. În Johnson, MA şi Maggiora, GM (eds.). Concepte şi aplicaţii ale similitudinii moleculare. New York, John Wiley & Sons, 1990.

Srivastava, S., Richardson, WW, Bradely, MP şi colab.: Modelarea receptorilor tridimensionali folosind geometria distanţei şi polihidra Voronoi. În Kubinyi, H. (ed.). QSAR 3D în proiectarea medicamentelor: teorie, metode şi aplicaţii. Leiden, Ţările de Jos, ESCOM, 1993.

Good, AC, Peterson, SJ, şi Richards, WG: J. Med. Chim. 36:2929, 1993.

Good, AC şi Richards, WG: Drug Inf. J. 30:371, 1996.

Kier, LB, şi Hall, LH: Conectivitate moleculară în chimie şi cercetarea medicamentelor. New York, Academic Press, 1976.

Kier, LB şi Hall, LH: Conectivitate moleculară în analiza activităţii structurii. New York, Research Studies Press (Wiley), 1986.

Bonchev, D.: Indici teoretici informaţionali pentru caracterizarea structurilor chimice. New York, Research Studies Press (Wiley),

1983.

Cramer III, RD, Patterson, DE şi Bunce, JD: J. Am. Chim. Soc. 110:5959, 1988.

Marshall, GR şi Cramer III, RD: Trends Pharmacol. Sci. 9:285, 1988.

Krasowski, MD, Hong, X., Hopfinger, AJ, şi colab.: J. Med. Chim. 45:3210, 2002.

Kleve, G.: 3D QSAR în designul medicamentelor. În Kubinyi, H., Folkers, G. şi Martin, YC (eds.). Structura cantitativă tridimensională Relaţii de activitate, vol. 3. New York, Springer, 1998.

Lipinski, CA: J. Pharmacol. Toxicol. Metode 44:235, 2000.

Lipinski, CA, Lombardo, F., Dominy, BW, şi colab.: Adv. Livrare droguri. Apoc. 46:3, 2001.

Bhal, SK, Kassam, K., Peirson, IG, şi colab.: Mol. Farmacia. 4:556,

2007.

Kah, M. şi Brown, CD: Chemosphere 72:1401, 2008.

Ghose, AK, Viswanadhan, VN şi Wendoloski, JJ: J. Comb. Chim. 1:55, 1999.

Congreve, M., Chessari, G., Tisi, D., et al.: J. Med. Chim. 51:3661,

2008.

Langmuir, I.: J. Am. Chim. Soc. 41:1543, 1919.

Patani, GA şi LaVoie, EJ: Chem Rev. 96:3147, 1996.

Kubinyi, H.: Poveşti de succes ale designului asistat de computer. În Ekins, S. (ed.). Aplicaţii computerizate în cercetare şi dezvoltare farmaceutică. New York, Wiley-Interscience, 2006, p. 377.

Boyd, DB: În Lipkowitz, KB şi Cundari, TR, (eds.). Recenzii în Chimie Computaţională. 23:401, 2007.

LECTURĂ SELECTATĂ

Abraham, D. (ed.): Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, ed. a 6-a. New York, Wiley-Interscience, 2003.

Albert, A.: Selective Toxicity, a 7-a ed. New York, Chapman & Hall, 1985. Cramer, CJ: Esenţiale ale chimiei computaţionale: teorii şi modele. New York, Wiley, 2002.

Dean, PM (ed.): Molecular Similarity in Drug Design. New York, Chapman & Hall, 1995.

Devillers, J. şi Balaban, AT, (eds.): Indici topologici şi descriptori corelaţi în QSAR şi QSPR. Amsterdam, Gordon şi Breach, 1999.

Franke, R.: Metode teoretice de proiectare a medicamentelor. În Nauta, WT şi Rekker, RF (eds.). Biblioteca de farmacochimie, voi. 7. New York, Elsevier, 1984.

Guner, OF (ed.): Percepţia, dezvoltarea şi utilizarea farmacoforului în proiectarea medicamentelor. La Jolla, CA, International University Line, 2000.

Hansch, C. şi Leo, A.: Exploring QSAR, voi. 1. Fundamente şi aplicaţii în chimie şi biologie. Washington, DC, Societatea Americană de Chimie, 1995.

Hehre, WJ: Un ghid pentru mecanica moleculară şi calcule chimice cuantice. Irvine, CA, Wavefunction, 2003.

Holtje, H.-D., Sippl, W., Rognan, D. şi Folkers, G.: Modelare moleculară: principii şi aplicaţii de bază. a 2-a ed. New York, Wiley-VCH, 2003.

Keverling Buisman, JA: Activitate biologică şi structură chimică. În Nauta, WT, Rekker, RF (eds.). Biblioteca de farmacochimie, voi. 2. New York, Elsevier, 1977.

Kier, LB şi Hall, LH: Conectivitate moleculară în analiza structurii-activitate. New York, John Wiley & Sons, 1986.

Kier, LB şi Hall, LH: Descrierea structurii moleculare, starea electrotopologică. New York, Academic Press, 1999.

Leach, AR: Principii şi aplicaţii de modelare moleculară. Essex, Anglia, Longman, 1996.

Leo, A., Hansch, C. şi Hoekman, D.: Exploring QSAR, voi. 2. Constante hidrofobe, electronice şi sterice. Washington, DC, Societatea Americană de Chimie, 1995.

Martin, YC: Design cantitativ de medicamente. În Grunewald, G. (ed.). Cercetări medicinale, voi. 8. New York, Dekker, 1978.

Mutschler, E. şi Windterfeldt, E. (eds.): Trends in Medicinal Chemistry. Berlin, VCH Publishers, 1987.

Olson, EC, şi Christoffersen, RE: Proiectare de medicamente asistată de computer. În Comstock, MJ (ed.). Seria de simpozioane ACS, vol. 112. Washington, DC, Societatea Americană de Chimie, 1979.

Rappe, AK şi Casewit, CJ: Mecanica moleculară în chimie. Sausalito, CA, 1997.

Silverman, RB: Chimia organică a proiectării medicamentelor şi acţiunii medicamentelor. New York, Academic Press, 1992.

Smith, HJ: Introducerea lui Smith şi Williams la principiile proiectării şi acţiunii medicamentelor, ed. a 4-a. New York, CRC Taylor & Francis, 2006.

Todeschini, R. şi Consonni, V.: Manual de descriptori moleculari. În Mannhold, R., Kubinyi, H. şi Timmerman, H. (eds.). New York, Wiley-VCH, 2000.

Topliss, JG: Relaţiile cantitative structura-activitate ale medicamentelor. Chimie medicinală, O serie de monografii, voi. 19. New York, Academic Press, 1983.

Wermuth, CG (ed.): The Practice of Medicinal Chemistry, a 2-a ed. New York, Academic Press, 2003.

Witten, IH şi Frank, E.: Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques, Ed. a 2-a. New York, Elsevier Morgan Kaufmann, 2005.

Young, D.: Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems. New York, Wiley-Interscience, 2001.

CAPITOLUL 3

Modificări metabolice ale medicamentelor şi compuşilor organici înrudiţi

STEPHEN J. CUTLER ŞI JOHN H. BLOCK

Modificări metabolice ale medicamentelor şi compuşilor organici înrudiţi descrie procesele metabolice umane ale diferitelor grupe funcţionale găsite în agenţii terapeutici. Importanţa unui capitol despre metabolism constă în faptul că interacţiunile medicamentoase se bazează pe aceste procese. Pentru ca farmaciştii să fie buni practicieni, este necesar ca aceştia să înţeleagă de ce anumite medicamente sunt contraindicate cu alte medicamente. Acest capitol încearcă să descrie diferitele faze ale metabolismului medicamentelor, locurile în care vor avea loc aceste biotransformări, rolul enzimelor specifice, metabolismul grupurilor funcţionale specifice şi câteva exemple de metabolizare a agenţilor terapeutici utilizaţi în prezent.

Metabolismul joacă un rol central în eliminarea medicamentelor şi a altor compuşi străini (xenobiotice) din organism. O înţelegere solidă a căilor metabolice ale medicamentelor este un instrument esenţial pentru farmacişti în rolul lor de selectare şi monitorizare a terapiei medicamentoase adecvate pentru pacienţii lor. Majoritatea compuşilor organici care intră în

organism sunt relativ solubili în lipide (lipofile). Pentru a fi absorbite, acestea trebuie să traverseze membranele lipoproteice ale pereţilor lumenului tractului gastrointestinal (GI). Apoi, odată ajunse în sânge, aceste molecule pot difuza pasiv prin alte membrane şi pot fi distribuite eficient pentru a ajunge la diferite organe ţintă pentru a-şi exercita acţiunile farmacologice. Din cauza reabsorbţiei în tubii renali, compuşii lipofili nu sunt excretaţi într-o măsură substanţială prin urină. Xenobioticele îşi întâlnesc apoi soarta metabolică prin diferite sisteme enzimatice care schimbă compusul de bază pentru a-l face mai solubil în apă (hidrofil). Odată ce metabolitul este suficient de solubil în apă, acesta poate fi excretat din organism. Declaraţiile anterioare arată că o cunoaştere de lucru a principiilor ADME (absorbţie, distribuţie, metabolism şi excreţie) este vitală pentru determinarea cu succes a regimurilor de medicamente.

Dacă medicamentele lipofile, sau xenobioticele, nu ar fi metabolizate în produse polare, ușor excretabile, solubile în apă, acestea ar rămâne pe termen nelimitat în organism, provocând efectele lor biologice. Astfel, formarea metaboliţilor solubili în apă nu numai că îmbunătăţeşte eliminarea medicamentului, dar duce şi la compuşi care sunt în general inactivi din punct de vedere farmacologic şi relativ netoxici. În consecinţă, reacţiile de metabolizare a medicamentelor au fost în mod tradiţional considerate procese de detoxifiere (sau detoxifiere).1 Din păcate, este incorect să presupunem că reacţiile de metabolizare a medicamentelor sunt întotdeauna detoxifiante. Multe medicamente sunt biotransformate în metaboliţi activi farmacologic. Aceşti metaboliţi pot avea activitate semnificativă care contribuie în mod substanţial la efectul(e) farmacologic sau toxicologic(e) atribuit(e) medicamentului părinte. Ocazional, compusul părinte este inactiv atunci când este administrat şi trebuie transformat metabolic într-un medicament activ biologic (metabolit).2,3 Aceste tipuri de compuşi sunt denumite promedicamente. În plus, devine din ce în ce mai clar că nu toţi metaboliţii sunt netoxici. Într-adevăr, multe efecte adverse (de exemplu, necroză tisulară, carcinogenitate, teratogenitate) ale medicamentelor şi contaminanţilor mediului pot fi atribuite direct formării de metaboliţi reactivi chimic care sunt foarte dăunători organismului.4-6 Acest concept este mai important atunci când pacientul are o stare de boală care inhibă sau accelerează metabolismul xenobiotic. De asemenea, în sistemele noastre de canalizare se găsesc din ce în ce mai mulţi metaboliţi ai medicamentelor. Aceşti compuşi pot fi netoxici pentru oameni, dar dăunători pentru alte animale sau pentru mediu.

O CĂI GENERALE ALE METABOLISMULUI MEDICAMENTULUI

Reacţiile de metabolizare a medicamentelor au fost împărţite în două categorii: reacţii de fază I (funcţionalizare) şi reacţii de fază II (conjugare). moleculă pentru a produce un compus mai solubil în apă. Acest lucru poate fi realizat prin introducerea directă a grupării funcţionale (de exemplu, hidroxilarea aromatică şi alifatică) sau prin modificarea sau „demascarea" funcţionalităţilor existente (de exemplu, reducerea cetonelor şi aldehidelor la alcooli; oxidarea alcoolilor la acizi; hidroliza esterului şi amidelor pentru a produce COOH, NH2 şi OH; reducere a grupărilor NH2 şi oxidative; N-, O- şi S-dezalchilare pentru a da grupări NH2, OH şi SH). Deşi reacţiile de fază I pot să nu producă metaboliţi suficient de

hidrofili sau inactivi, ele tind în general să furnizeze o grupare funcţională sau „mâner” moleculei care poate suferi reacţii de fază II ulterioare.

Scopul reacţiilor de fază II este de a ataşa compuşi endogeni mici, polari şi ionizabili, cum ar fi acidul glucuronic, sulfatul, glicina şi alţi aminoacizi, la mânerele funcţionale ale metaboliţilor de fază I sau compuşii părinte care au deja grupări funcţionale adecvate existente pentru a forma produşi conjugaţi solubili în apă. Metaboliţii conjugaţi sunt excretaţi cu uşurinţă prin urină

TABELUL 3.1 Rezumatul general al căilor metabolice din faza I şi faza II

Faza I sau Reacţii de funcţionalizare

Reacţii oxidative

Oxidarea fragmentelor aromatice

Oxidarea olefinelor

Oxidarea la atomi de carbon benzilici, alilici şi atomi de carbon a la carbonil şi imine

Oxidarea la atomi de carbon alifatici şi aliciclici

Oxidarea care implică sisteme carbon-heteroatomi:

Sisteme carbon-azot (amine alifatice şi aromatice; include M-dealchilare, dezaminare oxidativă, formare de M-oxid, M-hidroxilare)

Sisteme carbon-oxigen (O-dealchilare)

Sisteme carbon-sulf (S-dezalchilare, S-oxidare şi desulfurare)

Oxidarea alcoolilor si aldehidelor

Alte reacţii oxidative diverse

Reacţii reductive

Reducerea aldehidelor şi cetonelor

Reducerea compuşilor nitro şi azoici

Reacţii reductive diverse

Reacţii hidrolitice

Hidroliza esterilor şi amidelor

Hidratarea epoxizilor şi a oxizilor de arenă prin epoxid hidrază

Faza II sau reacţii de conjugare

Conjugarea acidului glucuronic

Conjugarea cu sulfat

Conjugarea cu glicină, glutamina şi alţi aminoacizi Conjugarea cu glutation sau acid mercapturic

Acetilarea

Metilarea

şi sunt în general lipsite de activitate farmacologică şi toxicitate la om. Alte căi de fază II, cum ar fi metilarea şi acetilarea, termină sau atenuează activitatea biologică, în timp ce conjugarea cu glutation (GSH) protejează organismul împotriva compuşilor sau metaboliţilor reactivi chimic. Astfel, reacţiile de fază I şi II se completează reciproc în detoxifierea şi facilitarea eliminării medicamentelor şi xenobioticelor.

Pentru a ilustra, luaţi în considerare principalul constituent psihoactiv al marijuanei, A9-tetrahidrocannabinol (A9-THC, cunoscut şi ca A1-THC, în funcţie de sistemul de numerotare utilizat). Această moleculă lipofilă (coeficient de partiţie octanol/apă -6.000)9 suferă hidroxilare alilice pentru a da 11-hidroxi-A9-THC la om.10,11 Mai polar decât compusul său de bază, metabolitul 11-hidroxi este oxidat în continuare la derivatul corespunzător al acidului carboxilic, care este acidul carboxilic A9-OH5C-11 ionizat (CO5-OH) la pH fiziologic. Conjugarea ulterioară a acestui metabolit (fie la COOH, fie la OH fenolic) cu acidul glucuronic conduce la produşi solubili în apă care sunt uşor eliminaţi în urină.12

În seria de biotransformări, molecula părinte A9-THC este din ce în ce mai polară, ionizabilă şi hidrofilă. Ataşarea fragmentului glucuronil (cu gruparea sa carboxilat ionizată şi trei grupări hidroxil polare; vezi structura) la metaboliţii A9-THC favorizează în mod deosebit împărţirea metaboliţilor conjugaţi într-un mediu apos. Acesta este un punct important în utilizarea analizei de urină pentru a identifica drogurile ilegale.

Scopul acestui capitol este de a oferi studenţilor o privire de ansamblu asupra metabolismului medicamentelor. Sunt prezentate diferite căi de biotransformare de fază I şi faza II (a se vedea Tabelul 3.1) şi sunt prezentate exemple reprezentative de medicamente pentru fiecare cale. Sunt subliniate exemplele de metabolizare a medicamentelor la om, deşi este necesară discuţia despre metabolismul în alte sisteme de mamifere. Se elaborează rolul central al sistemului monooxigenazei citocromului P450 (CYP) în biotransformarea oxidativă a medicamentelor. Discuţiile despre alte sisteme enzimatice implicate în reacţiile de fază I şi II sunt prezentate în secţiunile lor respective. În plus faţă de factorii stereochimici care pot afecta metabolismul medicamentelor, sunt luaţi în considerare factori biologici precum vârsta, sexul, ereditatea, starea bolii şi variaţia speciilor. Sunt incluse efectele inducţiei şi inhibării enzimatice asupra metabolismului medicamentelor şi o secţiune despre metaboliţii activi din punct de vedere farmacologic.

O LOURI DE BIOTRANSFORMARE A MEDICAMENTELOR

Deşi pot apărea reacţii de biotransformare în multe ţesuturi, ficatul este, de departe, cel mai important organ în metabolismul medicamentelor şi detoxifierea compuşilor endogeni şi exogeni.13 Un alt loc important, în special pentru medicamentele administrate oral, este mucoasa intestinală. Acesta din urmă conţine izoenzima CYP3A4 (vezi discuţia despre nomenclatura citocromului) şi glicoproteina P care poate capta medicamentul şi îl poate secreta înapoi în tractul intestinal. În schimb, ficatul, un organ bine perfuzat, este deosebit de bogat în aproape toate enzimele care metabolizează medicamentele discutate în acest capitol. Medicamentele administrate pe cale orală care sunt absorbite în sânge prin tractul gastro-intestinal trebuie să treacă prin ficat înainte de a fi distribuite în continuare în compartimentele corpului. Prin urmare, ele sunt susceptibile la metabolismul hepatic cunoscut sub numele de efectul de primă trecere înainte de a ajunge în circulaţia sistemică. În funcţie de medicament, acest metabolism poate fi uneori destul de semnificativ şi are ca rezultat scăderea biodisponibilităţii orale. De exemplu, la om, mai multe medicamente sunt metabolizate extensiv prin efectul de primă trecere.14 Următoarea listă include unele dintre aceste medicamente:

Unele medicamente (de exemplu, lidocaina) sunt eliminate atât de eficient prin metabolismul de prim pasaj încât sunt ineficiente atunci când sunt administrate pe cale orală.15 Nitroglicerina se administrează bucal pentru a ocoli ficatul.

Deoarece majoritatea medicamentelor sunt administrate pe cale orală, intestinul pare să joace un rol important în metabolismul extrahepatic al xenobioticelor. De exemplu, la om, izoproterenolul administrat oral suferă o conjugare considerabilă a sulfatului în peretele intestinal.16 Mai multe alte medicamente (de exemplu, levodopa, clorpromazina şi dietilstilbestrol)17 sunt, de asemenea, raportate metabolizate în tractul gastro-intestinal. Esterazele şi lipazele prezente în intestin pot fi deosebit de importante18 în efectuarea hidrolizei multor promedicamente esterice (vezi „Reacţii hidrolitice”). Flora bacteriană prezentă în intestin şi colon pare să joace un rol important în reducerea multor medicamente aromatice azoice şi nitro (de exemplu, sulfasalazina).19,20.

Deşi alte ţesuturi, cum ar fi rinichii, plămânii, glandele suprarenale, placenta, creierul şi pielea, au o anumită capacitate de metabolizare a medicamentelor, biotransformările pe care le efectuează sunt adesea mai selective pentru substrat şi mai limitate la anumite tipuri de reacţie (de exemplu, oxidare, glucuronidare).22 În multe cazuri, capacităţile metabolice complete ale acestor ţesuturi nu au fost explorate pe deplin.

OROL AL CITOCROMULUI P450 MONOOXIGENAZELOR ÎN BIOTRANSFORMĂRI OXIDATIVE

Dintre diferitele reacţii de fază I care sunt luate în considerare în acest capitol, procesele de biotransformare oxidativă sunt, de departe, cele mai comune şi mai importante în metabolismul medicamentelor. The

TABELUL 3.2 Nomenclatura enzimelor citocromului P450

CYP-Număr arab-Literă majusculă-Număr arab

CYP: Enzimele citocromului P450

Număr arab: familie (CYP1, CYP2, CYP3 etc.)

Trebuie să aibă mai mult de 40% secvenţă de aminoacizi identică

Litera mare: subfamilie (CYP1A, CYP2C, CYP3A etc.)

Trebuie să aibă mai mult de 55% secvenţă de aminoacizi identică

Număr arab: enzimă individuală dintr-o subfamilie (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 etc.)

Identitatea secvenţelor de aminoacizi poate depăşi 90%

Stoichiometria generală care descrie oxidarea multor xenobiotice (RH) la metaboliţii lor oxidaţi corespunzători (R-OH) este dată de următoarea ecuaţie:23

RH + NADPH + O2 + H+ ROH + NADP+ + H2O

Sistemele enzimatice care efectuează această biotransformare sunt denumite oxidaze cu funcţie mixtă sau monooxigenaze.24,25 Există o familie mare care desfăşoară aceleaşi reacţii chimice de bază. Nomenclatura lor se bazează pe omologia aminoacizilor şi este rezumată în Tabelul 3.2. Există patru componente ale numelui. CYP se referă la sistemul citocrom. Acesta este urmat de numărul arab care specifică familia citocromilor (CYP1, CYP2, CYP3 etc.). Urmează o majusculă care reprezintă subfamilia (CYP1A, CYP1B, CYP2A, CYP2B, CYP3A, CYP3B etc.). În cele din urmă, numele citocromului se termină cu un alt număr arab care specifică enzima specifică responsabilă pentru o anumită reacţie (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 etc.).

Reacţia necesită atât oxigen molecular, cât şi agent reducător NADPH (forma redusă de nicotinamidă adenozină dinucleotidă fosfat). În timpul acestui proces oxidativ, un atom de oxigen molecular (O2) este introdus în substratul RH pentru a forma R-OH, iar celălalt atom de oxigen este încorporat în apă. Sistemul de oxidază cu funcţie mixtă26 este de fapt alcătuit din mai multe componente, cea mai importantă fiind superfamilia de enzime CYP (în prezent la 57 de gene [http://drnelson.utmem.edu/CytochromeP450.html]), care sunt responsabile de transferul unui atom de oxigen către substratul RH. Alte componente importante ale acestui sistem includ CYP reductaza dependentă de NADPH şi citocromul b5 legat de NADH. Ultimele două componente, împreună cu cofactorii NADPH şi NADH, furnizează echivalenţii reducători (electroni) necesari în oxidarea metabolică globală a compuşilor străini. Schema mecanică propusă prin care sistemul CYP monooxigenază catalizează conversia oxigenului molecular într-o specie de „oxigen activat” este elaborată mai jos.

Enzimele CYP sunt proteine hem.27 Porţiunea hem este o porfirină care conţine fier numită protoporfirina IX, iar porţiunea proteică se numeşte apoproteină. CYP se găseşte în concentraţii mari în ficat, organul major implicat în metabolismul xenobioticelor. Prezenţa acestei enzime în multe alte ţesuturi (de exemplu, plămâni, rinichi, intestin, piele, placentă, cortex suprarenal) arată că aceste ţesuturi au şi capacitate de oxidare a medicamentelor. Denumirea de citocrom P450 este derivată din faptul că forma redusă (Fe2+) a acestei enzime se leagă cu monoxidul de carbon pentru a forma un complex care are o absorbţie spectroscopică distinctivă maximă la 450 nm.28

O caracteristică importantă a sistemului hepatic CYP oxidază cu funcţii mixte este capacitatea sa de a metaboliza un număr aproape nelimitat de diverse substraturi prin diferite transformări oxidative.29 Se crede că această versatilitate este rezultatul nespecificităţii substratului CYP, precum şi al prezenţei mai multor forme ale enzimei. rv]piren, 3-metil-colantren).31 Una dintre aceste forme inductibile ale enzimei (citocromul P448)32 prezintă un interes deosebit şi este discutată mai târziu în această secţiune.

Monooxigenazele CYP sunt localizate în reticulul endoplasmatic, o reţea foarte organizată şi complexă de membrane intracelulare, care este deosebit de abundentă în ţesuturi precum ficatul.33 Când aceste ţesuturi sunt perturbate prin omogenizare, reticulul endoplasmatic îşi pierde structura şi este transformat în corpuri veziculare mici cunoscute sub numele de microzomi. Mitocondriile adăpostesc multe dintre enzimele citocrom care sunt responsabile pentru biosinteza hormonilor steroizi şi metabolismul anumitor vitamine.

Microzomii izolaţi din ţesutul hepatic par să păstreze toate capacităţile de oxidază cu funcţie mixtă ale hepatocitelor intacte; din această cauză, preparatele microzomale (cu cofactorii necesari, de exemplu, NADPH, Mg2+) sunt utilizate frecvent pentru studiile in vitro de metabolizare a medicamentelor. Datorită naturii sale legate de membrană, sistemul monooxigenază CYP pare să fie găzduit într-un mediu lipoidal. Acest lucru poate explica, în parte, de ce xenobioticele lipofile sunt în general substraturi bune pentru sistemul monooxigenazei.34

Rolul catalitic pe care îl joacă sistemul CYP monooxigenază în oxidarea xenobioticelor este rezumat în ciclul prezentat în Figura 3.1.35-37 Etapa iniţială a acestui ciclu de reacţie catalitică începe cu legarea substratului la starea de repaus oxidată (Fe3+) a CYP pentru a forma un complex P450-substrat. Următorul pas implică transferul unui electron de la CYP reductază dependentă de NADPH la complexul P450-substrat. Acest transfer de un electron reduce Fe3+ la Fe2+. Acest complex de substrat P450 redus (Fe2+) este capabil să lege dioxigenul (O2). Complexul dioxigen-P450-substrat care este format suferă apoi o altă reducere cu un electron (prin CYP reductază-NADPH şi/sau citocrom b5 reductază-NADH) pentru a produce ceea ce se crede a fi un complex de peroxid dianion-P450 (Fe3+)-substrat. Apa (conţinând unul dintre atomii de oxigen din molecula originală de dioxigen) este eliberată din ultimul intermediar pentru a forma un complex oxigen activat-P450-substrat (Fig. 3.2). Oxigenul activat [FeO]3+ din acest complex este foarte deficitar de electroni şi un agent oxidant puternic. Oxigenul activat este transferat la substrat (RH), iar produsul

substrat oxidat (R-OH) este eliberat din complexul enzimatic pentru a regenera forma oxidată a CYP.

Secvența cheie a evenimentelor pare să se concentreze în jurul modificării unui complex dioxigen-P450-substrat într-un complex oxigen activat-P450-substrat, care poate efectua apoi transferul critic de oxigen de la P450 la substrat.

Figura 3.1 • Ciclul de reacţie catalitic propus care implică citocromul P450 în oxidarea xenobioticelor.

Figura 3.2 • Reprezentare simplificată a complexului propus de oxigen activat-citocrom P450-substrat. Observaţi porţiunea de apoproteină simplificată şi porţiunea de hem (protoporfirina IX) sau citocromul P450 şi proximitatea substratului RH supus oxidării.

poate oxida numeroase substraturi. Detaliile mecanice ale activării şi transferului de oxigen în reacţiile catalizate de CYP continuă să fie un domeniu activ de cercetare în metabolismul medicamentelor.34 Multe tipuri de reacţii oxidative efectuate de CYP sunt enumerate în secţiunile de mai jos. Multe dintre aceste căi oxidative sunt rezumate schematic în Figura 3.3 (vezi şi Tabelul 3.1).37

Versatilitatea CYP în efectuarea diferitelor reacţii de oxidare pe o multitudine de substraturi poate fi atribuită formelor multiple ale enzimei. În consecinţă, studenţii trebuie să realizeze că biotransformarea unui xenobiotic părinte la mai mulţi metaboliţi oxidaţi este efectuată nu doar de o formă de P450, ci, mai probabil, de mai multe forme diferite. Studii ample indică faptul că porţiunile de apoproteină ale diferitelor CYP diferă unele de altele în structura lor terţiară (din cauza diferenţelor în secvenţa de aminoacizi sau componenţa lanţului polipeptidic).27,30,39-41 Deoarece porţiunea apoproteică este importantă în legarea substratului şi transferul catalitic al oxigenului activat poate fi preferabil ca aceste diferenţe structurale să fie mai eficiente oxidat de o anumită formă de CYP. În cele din urmă, din cauza numărului enorm de reacţii neobişnuite care sunt catalizate de P450, cititorul este îndreptat către alte articole de interes.42

O REACŢII OXIDATIVE

Oxidarea fragmentelor aromatice

Hidroxilarea aromatică se referă la oxidarea cu funcţii mixte a compuşilor aromatici (arene) la metaboliţii lor fenolici corespunzători (arenoli).43 Se crede că aproape toate reacţiile de hidroxilare aromatică se desfăşoară iniţial printr-un intermediar epoxid numit „oxid de arenă", care se rearanjează rapid şi spontan în cele mai multe cazuri la produsul arenol. Importanţa oxizilor de arenă în formarea arenolilor şi în alte reacţii metabolice şi toxicologice este discutată mai jos.44,45 Atenţia noastră se concentrează acum asupra hidroxilării aromatice a mai multor medicamente şi xenobiotice.

Majoritatea compuşilor străini care conţin fragmente aromatice sunt susceptibili la oxidarea aromatică. La om, hidroxilarea aromatică este o cale majoră de metabolism pentru multe medicamente care conţin grupări fenil. Agenţi terapeutici importanţi, cum ar fi propranolol,46,47 fenobarbital,48 fenitoina,49,50 fenilbutazona,51,52 atorvastatina,53 I7rv-etinilestradiol,54,55 şi (S)(—)-warfarina,56 printre altele, suferă o oxidare extinsă a structurii hidroxile şi aromatice. În cele mai multe dintre medicamentele tocmai menţionate, hidroxilarea are loc în poziţia para.57 Majoritatea metaboliţilor fenolici formaţi din oxidarea aromatică suferă o conversie ulterioară în glucuronid sau sulfat conjugaţi polari şi solubili în apă, care sunt uşor excretaţi în urină. De exemplu, metabolitul urinar major al fenitoinei găsit la om este conjugatul O-glucuronid al p-hidroxifenitoinei.49,50 Interesant este faptul că metabolitul para-hidroxilat al fenilbutazonei, oxifenbutazona, este activ farmacologic şi a fost comercializat ca agent antiinflamator,1 (52). forme enantiomerice ale warfarinei anticoagulante orale (Coumadin), doar enantiomerul S(-) mai activ s-a dovedit a suferi o hidroxilare aromatică substanţială la 7-hidroxiwarfarină la om.56 În schimb, enantiomerul (R)(+) este metabolizat prin reducerea ceto56 (vezi „Aspectul stereochimic al metabolismului”).

Adesea, substituenţii ataşaţi la inelul aromatic pot influenţa uşurinţa hidroxilării.57 Ca regulă generală, reacţiile de hidroxilare aromatică microzomală par să se desfăşoare cel mai uşor în inele activate (bogate în electroni), în timp ce inelele aromatice dezactivate (de exemplu, cele care conţin grupări atrăgătoare de electroni Cl, -N+R3 sau COOH) sunt în general rezistente la hidroxilare lent la SO2NHR. Grupările de dezactivare (Cl, -N'H^C) prezente în clonidina antihipertensivă (Catapres) pot explica de ce acest medicament suferă puţină hidroxilare aromatică la om.58,59 Agentul uricozuric probenecid (Benemid), cu grupările sale carboxi şi sulfamido atrăgătoare de electroni, nu a fost raportat să sufere nicio hidroxilare aromatică.

În compuşii cu două inele aromatice, hidroxilarea are loc de preferinţă în inelul mai bogat în electroni. De exemplu, hidroxilarea aromatică a diazepamului (Valium) are loc în primul rând în inelul mai activat pentru a produce 4’-hidroxidiazepam.

Poluanţii recenti ai mediului, cum ar fi bifenilii policloruraţi (PCB) şi 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-/-dioxina (TCDD), au atras o îngrijorare considerabilă a publicului cu privire la toxicitatea şi pericolele lor pentru sănătate. Aceşti compuşi par a fi rezistenţi la oxidarea aromatică din cauza numeroşilor atomi de clor electronegativi din inelele lor

aromatice. Stabilitatea metabolică cuplată cu lipofilitatea acestor contaminanţi de mediu explică probabil persistenţa lor îndelungată în organism odată absorbiţi.64-66.

Intermediarii oxid de arenă se formează atunci când o legătură dublă din fragmentele aromatice este epoxidată. Oxizii de arenă prezintă o preocupare toxicologică semnificativă deoarece aceşti intermediari sunt electrofili şi reactivi chimic (din cauza inelului epoxid cu trei membri tensionaţi). Oxizii de arenă sunt detoxificaţi în principal prin rearanjarea spontană în arenoli, dar hidratarea enzimatică la trans-dihidrodioli şi conjugarea enzimatică cu GSH joacă, de asemenea, roluri foarte importante (Fig. 3.5).43,44 Dacă nu sunt detoxificaţi în mod eficient prin primele trei căi din figura 3.5, oxizii de proteine arene vor prezenta oxizi binucleofilici cu grupări binucleofilice de proteină. acid dezoxiribonucleic (ADN) şi acid ribonucleic (ARN), ducând astfel la leziuni celulare grave.5,43 Acest lucru, în parte, ajută la explicarea de ce benzenul poate fi atât de toxic pentru sistemele mamiferelor.

Cantitativ, cea mai importantă reacţie de detoxifiere a oxizilor de arenă este rearanjarea spontană la arenolii corespunzători. Adesea, această rearanjare este însoţită de o nouă migrare intramoleculară de hidrură (deuteridă), numită „schimbarea NIH".67 A fost numită după laboratorul National Institutes of Health (NIH) din Bethesda, Maryland, unde a fost descoperit acest proces. Caracteristicile generale ale deplasării NIH sunt ilustrate cu oxidarea aromatică cu funcţii mixte a 4-deuterioanisolului la 3-deuterio-4-hidroxianisolul în Figura 3.6.68

După formarea sa metabolică, inelul de oxid de arenă se deschide în direcţia care generează cel mai mult carbocation stabilizat prin rezonanţă (sarcina pozitivă pe carbonul C-3 este rezonanţă stabilizată de grupa OCH3). Specia zwitterionică (sarcină pozitivă pe atomul de carbon C-3 şi sarcină negativă pe atomul de oxigen) suferă apoi o schimbare de 1,2-deuteridă (schift NIH) pentru a forma dienona. Transformarea finală a dienonei în 3-deuterio-4-hidroxianisol are loc cu pierderea preferenţială a unui proton din cauza energiei de legătură mai slabe a legăturii CH (comparativ cu legătura CD). Astfel, deuteriul este reţinut în moleculă prin această schimbare intramoleculară NIH. Observarea experimentală a unei schimbări NIH pentru hidroxilarea aromatică a unui medicament sau xenobiotic este luată ca dovadă indirectă pentru implicarea unui oxid de arenă.

În plus faţă de schimbarea NIH, speciile zwitterionice pot suferi pierderi directe de D+ pentru a genera 4-hidroxianisol, în care nu există reţinere de deuteriu (Fig. 3.6). Calea alternativă (pierderea directă a D+) poate fi mai favorabilă decât schimbarea NIH în unele reacţii de oxidare aromatică. Prin urmare, în funcţie de gruparea substituentă de pe arenă, unele reacţii de hidroxilare aromatică nu prezintă nicio schimbare NIH.

Două reacţii enzimatice extrem de importante ajută, de asemenea, la neutralizarea reactivităţii oxizilor de arenă. Prima dintre acestea implică hidratarea (adică atacul nucleofil al apei asupra

Figura 3.5 • Căi de reacţie posibile pentru oxizii de arenă. (Datele sunt de la Daly, JW, et al.: Experientia 28:1129, 1972; Jerina, DM, and Daly, JW: Science 185:573, 1974; şi Kaminsky, LS: In Anders, MW [ed.]. Bioactivation of Foreign Compounds. New York, Academic Press, p. 1957)

Figura 3.6 • A. Caracteristici generale ale deplasării NIH sau deplasării cu 1,2-hidrură (deuteridă) în oxidarea cu funcţii mixte a

deuterio-4-hidroxianisol. B. Pierderea directă de D+ din speciile zwitterionice, ducând la lipsa reţinerii de deuteriu în

hidroxianisol.

epoxid) de oxizi de arenă pentru a produce metaboliţi inactivi de trans-dihidrodiol (Fig. 3.5). Această reacţie este catalizată de enzime microzomale numite epoxid hidrază697 Adesea, inhibitori de epoxid hidrază, cum ar fi oxidul de ciclohexenă şi 1,1,1-triclorpropen-2,3-oxid, au fost folosiţi pentru a demonstra rolul de detoxifiere al acestor enzime. Adăugarea acestor inhibitori este însoţită frecvent de o toxicitate crescută a oxidului de arenă testat, deoarece formarea de dihidrodioli netoxici este blocată. De exemplu, mutagenitatea benzo[a]piren-4,5-oxidului, măsurată de sistemul de testare Ames Salmonella typhimurium, este potenţată atunci când se adaugă oxid de ciclohexenă.71 Metaboliţii dihidrodiol au fost raportaţi în metabolismul mai multor hidrocarburi aromatice (de exemplu, naftalenă, benzo[a]pirene şi alte medicamente policiclice înrudite4). (de exemplu, fenitoină,72 fenobarbital,73 glutetimidă74) produc, de asemenea, produşi de dihidrodiol ca metaboliţi minori la om. Produşii dihidrodiol sunt sensibili la conjugarea cu acidul glucuronic, precum şi la dehidrogenarea enzimatică la metabolitul catecol corespunzător, aşa cum este exemplificat prin metabolismul fenitoinei.72

O a doua reacţie enzimatică implică deschiderea inelului nucleofil al oxidului de arenă de către gruparea sulfhidril (SH) prezentă în GSH pentru a produce aductul trans-1,2-dihidro-1-S-glutationil-2-hidroxi corespunzător sau aductul GSH (Fig. 3.5). practic toate ţesuturile de mamifere, joacă un rol important în detoxifierea nu numai a oxizilor de arenă, ci şi a altor diverşi intermediari reactivi chimic şi potenţial toxici. Iniţial, aductii GSH formaţi din oxizi de arenă sunt modificaţi într-o serie de reacţii pentru a produce „acid premercapturic" sau metaboliţi ai acidului mercapturic.76 Deoarece este clasificat ca o cale de fază II, conjugarea GSH este tratată mai detaliat mai târziu în acest capitol.

Datorită naturii lor electrofile şi reactive, oxizii de arenă pot suferi de asemenea reacţii spontane cu funcţionalităţi nucleofile prezente pe biomacromolecule.44,45 Astfel de reacţii duc la structuri modificate de proteine, ADN şi ARN şi deseori cauzează modificări dramatice în modul în care funcţionează aceste macromolecule. O mare parte din citotoxicitatea şi leziunile ireversibile cauzate de oxizii de arenă se presupune că rezultă din

legarea lor covalentă de componentele celulare. Mai jos sunt prezentate mai multe exemple bine stabilite de oxizi de arenă reactivă care provoacă toxicitate gravă.

Administrarea de bromobenzen la şobolani provoacă necroză hepatică severă.77 Studiile extinse in vivo şi in vitro indică faptul că leziunile hepatice rezultă din interacţiunea unui metabolit reactiv chimic, oxidul de 4-bromobenzen, cu hepatocite.78 Legarea covalentă extinsă de ţesutul hepatic a fost confirmată prin utilizarea radiobenzenului. Severitatea necrozei a corelat bine cu cantitatea de legare covalentă la ţesutul hepatic. Utilizarea maleatului de dietil sau a dozelor mari de bromobenzen la şobolani a arătat că epuizarea GSH hepatic a condus la necroză hepatică mai severă.

Hidrocarburile aromatice policiclice sunt contaminanţi omniprezenti de mediu care se formează din emisiile auto, arderea deşeurilor, procesele industriale, fumul de ţigară şi alte procese de ardere. Benzo[a]pirenul, un agent cancerigen puternic, este poate cel mai amplu studiat dintre hidrocarburile aromatice policiclice.79 Inspecţia structurii sale arată că hidroxilarea aromatică a benzo[a]pirenului poate avea loc în mai multe poziţii. Identificarea mai multor metaboliţi dihidrodiol este privită ca o dovadă indirectă pentru formarea şi implicarea oxizilor de arenă în metabolismul benzo[a]pirenului. Deşi anumiţi oxizi de arenă ai benzo[a]pirenului (de exemplu, 4,5-oxid, 7,8-oxid, 9,10-oxid) par să prezinte o anumită activitate mutagenă şi tumorigenă, nu pare să reprezinte specia reactivă finală responsabilă de carcinogenitatea benzo[a]pirenului. În ultimii ani, studii ample au condus la caracterizarea unei secvenţe specifice de reacţii metabolice (Fig. 3.7) care generează un intermediar foarte reactiv care se leagă covalent de ADN. Activarea metabolică a benzo[a]pirenului la specia cancerigenă finală implică o reacţie iniţială de epoxidare pentru a forma 7,8-oxid, care este apoi transformat de epoxid hidrază în (—)-7(R),8(R)-dihidroxi-7,8-dihidrobenzo[a]piren.80 Epoxidarea ulterioară la legătura dublă 9,10 a ultimului metabolit generează predominant (+)-7(R),8(5)-dihidroxi-9(R),10(R)-oxi-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[a]piren sau (+)7,8-diol-epoxid. Acest metabolit electrofil cheie al epoxidului diol este cel care reacţionează uşor cu ADN-ul pentru a forma mulţi aducti legaţi covalent.81-83 Studii de degradare atente au arătat că principalul aduct implică atacul grupării amino C-2 a deoxiguanozinei la C-10 a epoxidului diol. În mod clar, aceste reacţii sunt responsabile pentru modificările codului genetic care duc în cele din urmă la transformări maligne. De asemenea, a fost stabilită legarea covalentă a metabolitului diol epoxid de deoxiadenozină şi de deoxicitidină.84

O altă hidrocarbură aromatică policiclică cancerigenă, 7,12-dimetilbenz[a]antracen, formează de asemenea aducti covalenti cu acizii nucleici (ARN).85 Specia reactivă cancerigenă finală aparent este 5,6-oxidul care rezultă din epoxidarea legăturii duble 5,6 din această hidrocarbură aromatică. Intermediarul oxid de arenă se leagă covalent la resturile de guanozină ale ARN pentru a produce cei doi aducti.

Oxidarea olefinelor

Oxidarea metabolică a dublelor legături olefinice carbon-carbon duce la epoxidul (sau oxiranul) corespunzător. Epoxizii derivaţi din olefine tind în general să fie ceva mai stabili decât oxizii de arenă formaţi din compuşi aromatici. Câţiva epoxizi sunt suficient de stabili pentru a fi măsurabili direct în fluidele biologice (de exemplu, plasmă, urină). Ca şi omologii lor de oxid de arenă, epoxizii sunt susceptibili la hidratarea enzimatică de către epoxid hidrază pentru a forma trans-1,2-dihidrodioli (numiţi şi 1,2-dioli sau 1,2-dihidroxi).

compuşi).69,70 În plus, mai mulţi epoxizi

conjugarea GsH.86

Un exemplu binecunoscut de epoxidare olefinică este metabolizarea, la om, a medicamentului anticonvulsivant carbamazepină (Tegretol) în carbamazepină-10,11-epoxid.87 Epoxidul este rezonabil stabil şi poate fi măsurat cantitativ în plasma pacienţilor cărora li se administrează medicamentul părinte. Metabolitul epoxid poate avea o activitate anticonvulsivă marcată şi, prin urmare, poate contribui substanţial la efectul terapeutic al medicamentului părinte.88 Hidratarea ulterioară a epoxidului produce 10,11-dihidroxicarbamazepină, un metabolit urinar important (10%-30%) la om.87

Epoxidarea legăturii duble 10,11 olefinice în agentul antipsihotic protriptilină (Vi vac til)89 şi în antagonistul H1-histaminic ciproheptadină (Periactin)90

apare de asemenea. Frecvent, epoxizii formaţi din biotransformarea unui compus olefinic sunt produse minore, din cauza conversiei lor ulterioare în 1,2-dioli corespunzători. De exemplu, dihidroxialcofenacul este un metabolit urinar uman major al agentului antiinflamator alclofenac, cândva util din punct de vedere clinic.91 Metabolitul epoxid din care este derivat, totuşi, este prezent în cantităţi mici. Prezenţa metabolitului dihidroxi (secodiol) al secobarbitalului, dar nu a produsului epoxid, a fost raportată la om.92

Dovezile indirecte pentru formarea epoxizilor provin şi din izolarea metaboliţilor GSH sau ai acidului mercapturic. După administrarea stirenului la şobolani, doi metaboliţi urinari au fost identificaţi ca derivaţi izomeri ai acidului mercapturic care rezultă din atacul nucleofil al GSH asupra epoxidului intermediar.93 În plus, oxidul de stiren se leagă covalent la proteinele microzomale şi acizii nucleici din ficat de şobolan.94 Aceste rezultate indică faptul că oxidul este relativ reactiv la GSH şi grupări nucleofile pe proteine şi acizi nucleici).

Există, aparent, diverşi epoxizi generaţi metabolic care prezintă reactivitate chimică similară faţă de funcţionalităţile nucleofile. În consecinţă, toxicitatea unor compuşi olefinici poate rezulta din conversia lor metabolică în epoxizi reactivi chimic.95 Un exemplu care leagă în mod clar epoxidarea metabolică ca cale de biotoxifiere implică aflatoxina B1. Acest agent cancerigen natural conţine o legătură dublă olefinică (C2-C3) adiacentă unui oxigen eter ciclic. Hepatocarcinogenitatea aflatoxinei B1 a fost legată în mod clar de oxidarea sa metabolică la 2,3-oxidul corespunzător, care este extrem de reactiv.96,97 Studii metabolice extinse in vitro şi in vivo indică faptul că acest 2,3-oxid se leagă covalent de ADN, ARN şi

proteine. Un aduct major ADN a fost izolat şi caracterizat ca 2,3-dihidro-2-(A7-guanil)-3-hidroxiaflatoxină B1.98,99

Alţi compuşi olefinici, cum ar fi clorura de vinil, 100 stilben, 101 şi agentul estrogenic carcinogen dietilstilbestrol (DES), 102, 103 suferă epoxidare metabolică. Metaboliţii epoxidi corespunzători pot fi cei reactivi

specii responsabile de toxicitatea celulară observată cu aceşti compuşi.

Un grup interesant de compuşi care conţin olefine determină distrugerea CYP.104,105. Compuşii aparţinând acestui grup includ alilizopropilacetamidă,106,107 secobarbital,108,109 şi agentul anestezic volatil fluroxen.110 Se crede că radicalul metabolic activ este prezent în acest compus metabolic CYP. pentru a forma un intermediar foarte reactiv care se leagă covalent de porţiunea hem a CYP.111-113 Derivaţii hem anormali, sau „pigmenţi verzi", care rezultă din această interacţiune covalentă au fost caracterizaţi ca protoporfirine A-alchilate în care fragmentul A-alchil este derivat direct din olefina administrată lung. administrarea celor trei agenţi menţionaţi mai sus este de aşteptat să conducă la inhibarea metabolismului oxidativ al medicamentului, potenţiale interacţiuni medicamentoase şi efecte farmacologice prelungite.

Oxidarea la atomii de carbon benzilic

Atomii de carbon ataşaţi inelelor aromatice (poziţie benzilice) sunt susceptibili la oxidare, formând astfel metabolitul corespunzător al alcoolului (sau carbinolului).114,115 Metaboliţii alcoolului primar sunt adesea oxidaţi în aldehide şi acizi carboxilici (CH2OH CHO COOH), iar alcoolii secundari sunt transformaţi în cetone prin alcoolul dehidrogen şi aldehide solubile. fi conjugat direct cu acidul glucuronic.117 Atomul de carbon benzilic prezent în agentul hipoglicemiant oral tolbutamida (Orinaza) este oxidat extensiv la alcoolul şi acidul carboxilic corespunzător. Ambii metaboliţi au fost izolaţi din urina umană.118 În mod similar, grupa metil „benzilic" din agentul antiinflamator tolmetină (Tolectin) suferă oxidare pentru a produce produsul acid dicarboxilic ca metabolit major la om. metil pentru a da hidroxicelecoxib ca metabolit major.121 Hidroxi-benzilic semnificativ.

Schimbările metabolice ale medicamentelor şi compuşilor organici înrudiţi 55 în metabolismul blocantului /3-adrenergic metoprolol (Lopressor) are loc pentru a produce «-hidroximetoprolol.122,123 Exemple suplimentare de medicamente şi xenobiotice supuse oxidării benzilice sunt prezentate în Figura 3.8.

Oxidarea atomilor de carbon alilic

Hidroxilarea microzomală la atomii de carbon alilici este frecvent observată în metabolismul medicamentelor. Un exemplu ilustrativ de oxidare alilică este dat de componenta psihoactivă a marijuanei, A1-tetrahidrocannabinol A1-THC. Această moleculă

conţine trei centri de carbon alilic (C-7, C-6 şi C-3). Hidroxilarea alilică are loc în mod extensiv la C-7 pentru a produce 7-hidroxi-A1-THC ca metabolit plasmatic major la om.10,11 Studiile farmacologice arată că acest metabolit 7-hidroxi este la fel de activ, sau chiar mai activ decât A1-THC în sine şi poate contribui semnificativ la efectul general al sistemului nervos central (SNC) al compusului psihotomimetic al sistemului nervos central (SNC). Hidroxilarea are loc, de asemenea, într-o măsură minoră în poziţia alilice C-6 pentru a da atât metaboliţii epimerici 6«- cât şi 6^-hidroxi.10,11 Metabolismul nu are loc la C-3, probabil din cauza împiedicării sterice.

Agentul antiaritmic chinidina este metabolizat prin hidroxilarea alilica la 3-hidroxichinidina, principalul metabolit plasmatic gasit la om.126,127 Acest metabolit prezinta activitate antiaritmica semnificativa la animale si posibil la om.128.

Alte exemple de oxidare alilică includ hexobarbitalul sedativ-hipnotic (Sombulex) şi pentazocina analgezică (Talwin). Metabolitul 3'-hidroxilat format din hexobarbital este susceptibil la conjugarea glucuronidelor, precum şi la oxidarea ulterioară la compusul 3'-oxo.129,130 Hexobarbitalul este un derivat chiral de barbituric care există în două forme enantiomerice. Studiile la oameni indică faptul că enantiomerul (R)(—) mai puţin activ din punct de vedere farmacologic este metabolizat mai rapid decât izomerul (5)(+) al său.

(textul continuă la pagina 58)

Figura 3.8 • Exemple de medicamente şi xenobiotice supuse hidroxilării benzilice. Săgeata indică locul de hidroxilare.

Celecoxib

4-(5-metil-3-trifluormetil-pirazol-1-il)-benzensulfonamidă 2’-hidroximetil metaculon

a-hidroximetroprolol

grupările metil terminale ale lanțului său lateral N-butenil pentru a produce metaboliții alcoolului cis sau trans prezentati în diagrame. La oameni, se formează mai mult alcool trans.132,133

Pentru agentul hepatocarcinogen safrol, hidroxilarea alilică este implicată într-o cale de bioactivare care duce la formarea metaboliților reactivi chimic.134 Acest proces implică hidroxilarea inițială la carbonul C-1' al safrolului, care este atât alilic, cât și benzilic. Metabolitul hidroxilat suferă apoi o conjugare suplimentară pentru a forma un ester sulfat.

Acest intermediar ester reactiv chimic suferă probabil reacţii de deplasare nucleofilă cu ADN-ul sau ARN-ul in vitro pentru a forma aducti legaţi covalent.135 După cum se arată în schemă, atacul nucleofil al ADN-ului, ARN-ului sau alţi nucleofili este facilitat de o grupare de plecare bună (de exemplu, SO42-) la poziţia C-1. Tendinţa grupului de plecare a grupului alcool OH în sine nu este suficientă pentru a facilita reacţiile de deplasare. Foarte important, hidroxilarea alilică nu conduce, în general, la generarea de intermediari reactivi. Implicarea sa în biotoxificarea safrolului pare a fi o excepţie.

Oxidarea atomilor de carbon la carbonili şi imine

Sistemul de oxidază cu funcţie mixtă oxidează, de asemenea, atomii de carbon adiacenţi (adică, a) funcţionalităţilor carbonil şi imino (C =N). O clasă importantă de medicamente care suferă acest tip de oxidare sunt benzodiazepinele. De exemplu, diazepam (Valium), flurazepam (Dalmane) şi nimetazepam sunt oxidaţi la metaboliţii lor corespunzători 3-hidroxi.136-138 Atomul de carbon C-3 care suferă hidroxilare are o funcţionalitate atât lactam carbonil, cât şi imino.

Pentru diazepam, reacţia de hidroxilare se desfăşoară cu o stereoselectivitate remarcabilă pentru a forma în primul rând (90%) 3-hidroxidiazepam (numit şi N-metiloxazepam), cu configuraţia absolută (S) la C-3.139. N-demetilarea ulterioară a ultimului metabolit dă naştere la 3-()spam activ farmacologic.

Hidroxilarea atomului de carbon a la funcţionalităţile carbonil are loc în general doar într-o măsură limitată în metabolismul medicamentului. Un exemplu ilustrativ implică hidroxilarea glutetimidei sedativ-hipnotice (Doriden) la 4-hidroxiglutetimidă.140,141.

Oxidarea la atomii de carbon alifatici şi aliciclici

Centrele de carbon alchil sau alifatic sunt supuse oxidării cu funcţii mixte. Oxidarea metabolică la grupa metil terminală este adesea denumită ^-oxidare, iar oxidarea penultimului atom de carbon (adică, aproape ultimul carbon) se numeşte oxidare m-1.114,115 Metaboliţii alcoolici iniţiali formaţi din aceste oxidări enzimatice (oxidările o şi wl sunt susceptibili de oxidare ulterioară pentru a produce, alternativ, aldehidă, cetone sau metaboliţi carboxilici, cetone sau alcool). conjugarea glucuronidelor.

Hidroxilările alifatice (o şi o)-1 au loc în mod obişnuit în molecule de medicament cu lanţuri alchil drepte sau ramificate. Astfel, agentul antiepileptic acidul valproic (Depakene) suferă atât oxidarea (>) cât şi ^-1 la metaboliţii 5-hidroxi şi, respectiv, 4-hidroxi.142,143 Oxidarea ulterioară a metabolitului 5-hidroxi dă acid 2-n-propilglutaric.

Numeroase barbiturice şi sulfoniluree hipoglicemiante orale au, de asemenea, lanţuri laterale alifatice care sunt susceptibile la oxidare. Reţineţi că amobarbitalul sedativ-hipnotic (Amytal) suferă o oxidare extinsă ^-1 la metabolitul 3'-hidroxilat corespunzător.144 Alte

barbiturice, cum ar fi pentobarbital,145,146 tiamilal,147 şi secobarbital,92 se pare că sunt metabolizate prin oxidare laterală la chain. agentul hipoglicemiant oral clorpropamida (Diabinese) suferă o hidroxilare extinsă ^-1 pentru a produce alcoolul secundar 2'-hidroxiclorpropamida ca metabolit urinar major la om.148

Oxidarea Omega şi ^-1 a fragmentului izobutil prezent în agentul antiinflamator ibuprofen (Motrin) dă acidul carboxilic şi metaboliţii alcoolului terţiar corespunzători.149 Exemple suplimentare de medicamente raportate că suferă hidroxilare alifatică includ meprobamat, 150 glutetimidă, 140, 141 etosuximidă, 140, 141 etosuximidă, 151515152.

Gruparea ciclohexil se găseşte în mod obişnuit în mulţi agenţi medicinali şi este, de asemenea, susceptibilă la oxidarea cu funcţii mixte (hidroxilare aliciclică).114,115 Introducerea enzimatică a unei grupări hidroxil într-un inel ciclohexan monosubstituit are loc, în general, la C-3 sau C-4 şi poate duce la cis şi trans conformaţionale stereoizomeri schemate, după cum se arată în schemele de stereoizomeri.

Un exemplu al acestei căi de hidroxilare este observat în metabolismul agentului hipoglicemic oral acetohexamidei (Dymelor). La om, produsul trans--4-hidroxiciclohexil este raportat un metabolit major.153 Au fost de asemenea detectate cantităţi mici din ceilalţi stereoizomeri posibili (şi anume, derivaţii cis-4-, cis-3- şi trans-3-hidroxiciclohexil). Un alt agent hipoglicemic oral înrudit, glipizida, este oxidat la om în metaboliţii trans-4- şi cis-3-hidroxilciclohexil într-un raport de aproximativ 6:1.154

nC3H7

HOCH2CH2CH2CHCOOH —> hoocchch2chcooh

la Oxidare

CH3CH2CH2CHCOOH

co—1 Oxidare

OH nC3H7

Acid valproic

CH3CHCH2CHCOOH

Acid 4-hidroxivalproic

3'-Hidroxiamobarbital

Doi metaboliţi urinari umani ai fenciclidinei (PCP) au fost identificaţi ca derivaţi 4-hidroxipiperidil şi 4-hidroxiciclohexil ai compusului de bază.155,156 Astfel, din aceste rezultate, reiese că hidroxilarea „aliciclică" a fragmentului piperidil cu şase membri poate fi paralelă îndeaproape cu modelul de hidroxilare al fragmentului de hidroxilare al fragmentului. Stereochimia centrilor hidroxilaţi din cei doi metaboliţi nu a fost clar stabilită. Biotransformarea agentului antihipertensiv minoxidil (Loniten) produce metabolitul 4'-hidroxipiperidil. La câini, acest produs este un metabolit urinar major (29%-47%), în timp ce la om este detectat în cantităţi mici (~3%).157,158.

Oxidarea care implică sisteme carbon-heteroatomi

Funcţionalităţile azotului şi oxigenului se găsesc în mod obişnuit în majoritatea medicamentelor şi compuşilor străini; funcţionalităţile sulfului apar doar ocazional. Oxidarea metabolică a sistemelor carbon-azot, carbon-oxigen şi carbon-sulf implică în principal două tipuri de procese de biotransformare:

Hidroxilarea atomului de carbon ^ ataşat direct la heteroatom (N, O, S). Intermediarul rezultat este adesea instabil şi se descompune odată cu scindarea legăturii carbon-heteroatom:

N-, O- şi 5-dealchilare oxidativă, precum şi reacţiile de dezaminare oxidativă se încadrează în această cale mecanică.

Hidroxilarea sau oxidarea heteroatomului (numai N, S, de exemplu, N-hidroxilare, formare de N-oxid, sulfoxid şi sulfonă).

Mai multe caracteristici structurale determină frecvent care cale va predomina, în special în sistemele carbon-azot. Metabolizarea unor compuşi care conţin azot este complicată de faptul că produşii hidroxilaţi cu carbon sau cu azot pot suferi reacţii secundare pentru a forma alţi produse metabolice mai complexe (de exemplu, oximă, nitronă, nitrozo, imino). Alte procese oxidative care nu se încadrează în aceste două categorii de bază sunt discutate individual în secţiunea corespunzătoare a heteroatomului de carbon. Metabolismul sistemelor carbon-azot va fi discutat mai întâi, urmat de metabolismul sistemelor carbon-oxigen şi carbon-sulf.

OXIDAREA CU IMPLICAREA SISTEMELOR DE CARBON-AZOT

Metabolizarea funcţionalităţilor azotului (de exemplu, amine, amide) este importantă deoarece astfel de grupe funcţionale se găsesc în multe produse naturale (de exemplu, morfină, cocaină, nicotină) şi în numeroase medicamente importante (de exemplu, fenotiazine, antihistaminice, antidepresive triciclice, agenţi ^-adrenergici, simpatomimetice feniletilamine, discuţii în urma diviziunilor benzoetilaminelor). compuşii care conţin azot în trei clase de bază:

Amine alifatice (primare, secundare şi terţiare) şi aliciclice (secundare şi terţiare)

Compuşi azotaţi aromatici şi heterociclici

Amide

Sunt discutate susceptibilitatea fiecărei clase a acestor compuşi de azot la hidroxilare ^-carbon sau la N-oxidare şi produsele metabolice care se formează.

Enzimele hepatice responsabile pentru desfăşurarea reacţiilor de hidroxilare rv-carbon sunt oxidazele cu funcţie mixtă CYP. Reacţiile de N-hidroxilare sau N-oxidare, totuşi, par a fi catalizate nu numai de CYP, ci şi de o a doua clasă de oxidaze hepatice cu funcţii mixte numite aminoxidaze (uneori numite N-oxidaze).160 Aceste enzime sunt flavoproteine dependente de NADPH şi nu conţin CYP162 şi necesită Napoxy molecular pentru a efectua NapOxiH162. N-oxidare.

Amine terţiare alifatice şi aliciclice. Îndepărtarea oxidativă a grupărilor alchil (în special a grupărilor metil) din aminele terţiare alifatice şi aliciclice este efectuată de enzimele hepatice CYP oxidază cu funcţie mixtă. Această reacţie este denumită în mod obişnuit N-dealchilare oxidativă.163 Etapa iniţială implică hidroxilarea ^-carbonului pentru a forma un intermediar carbinolamină, care este instabil şi suferă clivaj heterolitic spontan al legăturii CN pentru a da o amină secundară şi un fragment carbonil (aldehidă sau cetonă).164,165 izopropil, sunt îndepărtate rapid. 163 N-dezalchilarea grupării t-butil nu este posibilă prin calea carbinolaminei deoarece hidroxilarea ^-carbonului nu poate avea loc. Prima grupare alchil dintr-o amină

terţiară este îndepărtată mai rapid decât a doua grupare alchil. În unele cazuri, bisdealchilarea aminei alifatice terţiare la amina alifatică primară corespunzătoare are loc foarte lent.163 De exemplu, amina terţiară imipramină

(Tofranil) este monodemetilat la desmetilimipramină (desipramină).166,167 Acest metabolit plasmatic major este activ farmacologic la om şi contribuie substanţial la activitatea antidepresivă a medicamentului părinte.168 Se detectează foarte puţin din metabolitul bisdemetilat al imipraminei. În contrast, agentul anestezic local şi antiaritmic lidocaina este metabolizat extensiv prin N-deetilare atât la monoetilglicilxilidină, cât şi la glicil-2,6-xilidină la om.169,170.

Numeroase alte medicamente cu amine alifatice terţiare sunt metabolizate în principal prin N-dealchilare oxidativă. Unele dintre acestea includ disopiramida antiaritmică (Norpace), 171,172 agentul antiestrogenic tamoxifen (Nolvadex), 173 difenhidramină (Benadryl), 174,175clorpromazină (Thorazine), 176,177 şi (+)-a-propoxifenă care conţin diferiţi substituenţi (+)-a-propoxifeni (a-propoxifenamină). în curs de dezalchilare, gruparea alchil mai mică este îndepărtată preferenţial şi mai rapid. De exemplu, în benzfetamina (Didrex), gruparea metil este îndepărtată mult mai rapid decât fragmentul benzii.179

O reacţie de ciclizare interesantă are loc cu metadona la N-demetilare. Metabolitul demetilat normetadona suferă o ciclizare spontană pentru a forma metabolitul de enamină 2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenil-pirolidină (EDDP).180 ^-demetilarea ulterioară a EDDP şi izomerizarea dublei legături conduce la 2-etil-.

metil-3,3-difenil-1-pirolină (EMDP).

De multe ori, bisdealchilarea unei amine terţiare duce la metabolitul amină alifatică primară corespunzător, care este susceptibil la oxidare ulterioară. De exemplu, metabolitul bisdesmetil al antagonistului H1-histaminic bromfeniraminei (Dimetane) suferă dezaminare oxidativă şi oxidare ulterioară la metabolitul acid propionic corespunzător.181 Dezaminarea oxidativă este discutată mai detaliat când examinăm reacţiile metabolice ale aminelor secundare şi primare.

Ca şi omologii lor alifatici, aminele terţiare aliciclice sunt susceptibile la reacţii oxidative de N-dealchilare. De exemplu, meperidina analgezică (Demerol) este metabolizată în principal prin această cale pentru a produce normeperidină ca metabolit plasmatic major la om.182 Morfina, N-etilnormorfina şi dextrometorfanul suferă, de asemenea, o oarecare N-dealchilare.183

N-dezalchilarea directă a grupărilor t-butil, aşa cum se discută mai jos, nu este posibilă prin calea de hidroxilare ^-carbon. Studiile in vitro indică, totuşi, că Nt-butil-norclorociclizina este, într-adevăr, metabolizată în cantităţi semnificative de norclorociclizină, prin care gruparea t-butil este pierdută.184 Studii atente au arătat că gruparea t-butil este îndepărtată prin hidroxilarea iniţială a uneia dintre grupările metil ale fragmentului t-butil185 de oxidare a produsului carbino18 sau a altor produse de oxidare. acid carboxilic corespunzător care, la decarboxilare, formează derivatul N-izopropil. Intermediarul N-

izopropil este dealchilat prin calea normală de hidroxilare ^-carbon (adică, carbinolamină) pentru a da norclorociclizină şi acetonă. Nu este încă clar dacă aceasta este o metodă generală pentru pierderea grupărilor t-butil din amine. N-dezalchilarea indirectă a grupărilor t-butil nu este observată în mod semnificativ. Gruparea Nt-butil prezentă în mulţi antagonişti adrenergici jB, cum ar fi terbutalina şi

salbutamolul, rămâne intact şi nu pare să sufere vreun metabolism semnificativ.186

Aminele terţiare aliciclice generează adesea metaboliţi de lactam prin reacţii de hidroxilare ^-carbon. De exemplu, nicotina alcaloidul de tutun este hidroxilat iniţial la atomul de carbon a inelului la azot pentru a produce un intermediar carbinolamină. Mai mult, oxidarea enzimatică a acestei carbinolamine ciclice generează metabolitul lactam cotinină.187,188.

Formarea metaboliţilor de lactam, de asemenea, a fost raportată că are loc într-o măsură minoră pentru antihistaminic ciproheptadină (Periactin)189,190 şi antiemetic difenidol (Vontrol).191.

N-oxidarea aminelor terţiare are loc cu mai multe medicamente.192 Adevărata grad de formare a N-oxizilor este adesea complicată de susceptibilitatea N-oxizilor de a suferi o reducere in vivo înapoi la amina terțiară părinte. Se pare că se formează amine terțiare, cum ar fi antagoniştii H1-histaminice (de exemplu, orfenadrina, triplenamină), fenotiazine (de exemplu, clorpromazină), antidepresive triciclice (de exemplu, imipramină) şi analgezice narcotice (de exemplu, morfină, codeină şi meperidină).

2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidină (EDDP)

2-etil-5-metil-

3,3-difenil-1-pirolină (EMDP)

CHCH2CH2N

CHCH2CH2NH

Metabolitul bisdesmetil

Bromfeniramină

Acid 3-(p-bromofenil)-3-piridil-propionic

chch2cooh

Produse N-oxid. În unele cazuri, N-oxizii au activitate farmacologică.193 O comparație a N-oxidului de imipramină cu imipramină indică faptul că N-oxidul însuși posedă activitate antidepresivă și cardiovasculară similară cu cea a medicamentului părinte.194,195.

Amine secundare și primare. Aminele secundare (fie compuși părinți, fie metaboliți) sunt susceptibile la reacții de N-dealchilare oxidativă, dezaminare oxidativă și N-oxidare.163,196 Ca și în aminele terțiare, N-dezalchilarea aminelor secundare are loc pe calea carbinolaminei. Dezalchilarea aminelor secundare dă naștere la metabolitul

aminei primare corespunzător. De exemplu, blocanţii ^-adrenergici propranolol46,47 şi oxprenolol197 suferă N-deizopropilare la aminele primare corespunzătoare. N-dealchilarea pare a fi o cale de biotransformare semnificativă pentru medicamentele cu amine secundare metamfetamina198,199 şi ketamină,200,201 producând amfetamina şi, respectiv, norketamină.

Metaboliţii aminei primari formaţi din dealchilare oxidativă sunt susceptibili la dezaminarea oxidativă. Acest proces este similar cu N-dealchilarea, prin aceea că implică o reacţie iniţială de hidroxilare ^-carbon pentru a forma un intermediar carbinolamină, care apoi suferă scindarea ulterioară carbon-azot la metabolitul carbonil şi amoniac. Dacă hidroxilarea ^-carbonului nu poate avea loc, atunci dezaminarea oxidativă nu este posibilă. De exemplu, dezaminarea nu are loc pentru norketamină, deoarece hidroxilarea ^-carbonului nu poate avea loc.200,201 În cazul metamfetaminei, dezaminarea oxidativă a metabolitului aminei primare, amfetamina produce fenilacetonă.198,199.

În general, se crede că dealchilarea aminelor secundare are loc înainte de dezaminarea oxidativă. Unele dovezi indică, totuşi, că acest lucru poate să nu fie întotdeauna adevărat. A avut loc, de asemenea, dezaminarea directă a aminei secundare. De exemplu, pe lângă dezaminarea prin metabolitul său dezizopropil amină primară, propranololul poate suferi o reacţie de dezaminare oxidativă directă (de asemenea prin hidroxilare ^-carbon) pentru a produce metabolitul aldehidă şi izopropilamină (Fig. 3.9).

Unele amine aliciclice secundare, ca analogii lor de amine terţiare, sunt metabolizate la derivaţii lor de lactam corespunzători. De exemplu, agentul anorectic fenmetrazina (Preludin) este metabolizat în principal în produsul lactam 3-oxofenmetrazină.203 La om, acest metabolit lactam este un produs urinar major. Se pare că metilfenidatul (Ritalin) produce, de asemenea, un metabolit lactam, 6-oxori-

Figura 3.9 • Metabolizarea propranololului la metabolitul său aldehidic prin dezaminarea directă a compusului de bază şi prin dezaminarea metabolitului său amină primară, deizopropil propranolol.

CH —N N —C —CH

c6h5

ch3

ch3

CH —N NH + O^Ch

v_v c~

c6h5

ch3

N-MButilnorclorociclizina

Norclorociclizina

/ N-deizopropilarea prin

'hiroxilare a-carbonului

(adică calea carbinolaminei)

CH2OH

COOH

N-C-CH3

N-C-CH3

— CO2

ch3

Alcool sau Carbinol

ch3

Acid carboxilic

v/CH3

N —CH^

ch3

/V-lsopropil metabolit

OH

C6H5 — C — CH2CH2CH2 — N

c6h5

C6H5-C-CH2CH2CH2-N

c6h5

2-oxodifenidol

Hl

a a-Carbon > | hidroxilare nh2

acidul talinic, prin oxidarea metabolitului său hidrolizat, acidul ritalinic, la om.204

N-oxidarea metabolică a aminelor alifatice şi aliciclice secundare conduce la mai mulţi produşi N-oxigenaţi.196 N-hidroxilarea aminelor secundare generează metaboliţii de N-hidroxilamină corespunzători. Adesea, aceşti produşi de hidroxilamină sunt susceptibili la oxidarea ulterioară (fie spontană, fie enzimatică) la derivaţii de nitronă corespunzători. N-benzilamfetamina este metabolizată atât la N-hidroxilamină, cât şi la metaboliţii nitroni corespunzători.205 La oameni, se crede că metabolitul nitron al fenmetrazinei (Preludin), găsit în urină, se formează prin oxidarea ulterioară a intermediarului N-hidroxilamină N-hidroxifenmetrazina. si dezaminare.

Aminele alifatice primare (fie că sunt medicamentele părinte sau metaboliţi) sunt biotransformate prin dezaminare oxidativă (prin calea carbinolaminei) sau prin N-oxidare. În general, dezaminarea oxidativă a majorităţii aminelor primare exogene este

OH 0“

— NH > —N > — N

\ \

CH3 ch3 ch2

Amină secundară Hidroxilamină Nitronă

efectuată de oxidazele cu funcție mixtă discutate anterior. Aminele primare endogene (de exemplu, dopamina, norepinefrina, triptamina şi serotonina) şi xenobioticele bazate pe

structurile acestor neurotransmiţători endogeni sunt metabolizate, totuşi, prin dezaminarea oxidativă de către o familie specializată de enzime numite monoaminoxidaze (MAO).206

MAO este o enzimă dependentă de flavină (FAD) care se găseşte în două forme de izoenzime, MAO-A şi MAO-B şi este larg distribuită atât în SNC, cât şi în organele periferice. În contrast, CYP există într-o mare varietate de forme de izoenzime şi este un sistem dependent de NADP. De asemenea, cea mai mare varietate de izoenzime CYP, cel puţin cele asociate cu metabolismul xenobioticelor, se găsesc mai ales în ficat şi mucoasa intestinală. MAO-A şi MAO-B sunt codificate de două gene, ambele pe cromozomul X şi au aproximativ 70% omologie de secvenţă de aminoacizi. O altă diferenţă între familiile CYP şi MAO este localizarea celulară. Enzimele CYP se găsesc pe reticulul endoplasmatic al citosolului celulei, în timp ce enzimele MAO se află pe membrana mitocondrială exterioară. Pe lângă xenobioticele ilustrate în schemele de reacţie, alte medicamente metabolizate de sistemul MAO includ fenilefrină, propranolol, timolol şi alţi agonişti şi antagonişti ^-adrenergici şi diverse feniletilamine.206

Caracteristicile structurale, în special substituenţii a ai aminei primare, determină adesea dacă va avea loc oxidarea carbonului sau a azotului. De exemplu, comparaţi amfetamina cu fentermina omologul său a-metil. În amfetamina, hidroxilarea a-carbonului poate avea loc pentru a forma intermediarul carbinolamină, care este convertit în produsul dezaminat oxidativ fenilacetonă.67 Cu fentermină, hidroxilarea ^-carbonului nu este posibilă şi exclude dezaminarea oxidativă pentru acest medicament. În consecinţă, este de aşteptat ca fentermina să sufere uşor N-oxidare. La om, p-hidroxilarea şi N-oxidarea sunt principalele căi de biotransformare a fenterminei.207

Într-adevăr, N-hidroxifentermina este un metabolit urinar important (5%) la om.207 După cum se discută mai jos, metaboliţii N-hidroxilaminei sunt susceptibili la oxidare ulterioară pentru a produce alţi produşi N-oxigenaţi.

Xenobioticele, cum ar fi agenţii halucinogene mescalina208,209 şi 1-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-aminopropan (DOM sau „STP"),210,211 sunt dezaminate oxidativ. Metaboliţii aminei primare care decurg din reacţiile de N-dealchilare sau decarboxilare sunt, de asemenea, supuşi dezaminarii. Exemplul metabolitului aminei primare bisdesmetil derivat din bromofeniramină este discutat anterior în acest capitol (a se vedea secţiunea despre aminele terţiare alifatice şi aliciclice).181 În plus, multe amine alifatice terţiare (de exemplu, antihistaminice) şi amine alifatice secundare (de exemplu, propranolol) sunt metaboliţii lor corespunzători, care sunt metaboliţii primari ai proprietăţilor. predispus la dezaminarea oxidativă. (£)(+)- «-Metildopamina rezultată din decarboxilarea agentului antihipertensiv (5)(—)-«-metildopa (Aldomet) este dezaminată la metabolitul cetonic corespunzător 3,4-dihidroxifenilacetonă.212 La om, această cetonă este un metabolit urinar major.

Reacţia de N-hidroxilare nu este limitată la aminele primare „substituite, cum ar fi fentermina. S-a observat că amfetamina suferă o oarecare N-hidroxilare in vitro la N-hidroxiamfetamina.213,214 N-hidroxiamfetamina este, totuşi, susceptibilă la conversie ulterioară la imină sau la oxidare la intermediarul oximă. Reţineţi că intermediarul oximă care rezultă din această cale de N-oxidare poate suferi clivaj hidrolitic pentru a produce fenilacetonă, acelaşi produs obţinut prin calea de hidroxilare a carbonului (carbinolamină).215,216 Astfel, amfetamina poate fi transformată în fenilacetonă fie prin calea de hidroxilare a carbonului, fie prin calea de hidroxilare a carbonului. Dezbaterea cu privire la importanţa relativă a celor două căi este în desfăşurare.217-219 Consensul este însă că ambele căi metabolice (oxidarea carbonului şi azotului) sunt probabil operative. Indiferent dacă oxidarea carbonului sau azotului predomină în metabolismul amfetaminei pare să fie dependent de specie.

În aminele alifatice primare, cum ar fi fentermina207, clorfentermina (p-clorfentermina)219 şi amantadina220, N-oxidarea pare a fi calea majoră de biotransformare, deoarece hidroxilarea „-carbonului nu poate avea loc. La om, clorfentermina este N-hidroxilată extensiv. Aproximativ 30% dintr-o doză de clorfentermină se găseşte în urină (48 de ore) sub formă de N-hidroxiclorfentermină (liberă şi conjugată) şi încă 18% sub formă de alţi produşi ai N-oxidării (probabil metaboliţii nitrozoşi şi nitro).219 În general, N-hidroxilaminele sunt instabile din punct de vedere chimic şi susceptibile la derivaţii nitrozozi şi enzimatici la oxidare spontană. De exemplu, metabolitul N-hidroxilamină al fenterminei suferă o oxidare suplimentară în produşi nitrozo şi nitro.207 Agentul antiviral şi antiparkinsonian amantadină (Symmetrel) este supus N-oxidării pentru a produce metaboliţii N-hidroxi şi nitrozo corespunzători in vitro.220

Amine aromatice şi compuşi heterociclici cu azot. Biotransformarea aminelor aromatice este paralelă cu reacţiile de oxidare a carbonului şi azotului observate pentru aminele alifatice.221-223 Pentru aminele aromatice terţiare, cum ar fi N,N-dimetilanilina, are loc N-dealchilarea oxidativă, precum şi formarea de N-oxid.224. N-hidroxilamine. Oxidarea ulterioară a N-hidroxilaminei conduce la produşi nitronici, care la rândul lor pot fi hidrolizaţi la hidroxilamine primare.225 Aminele aromatice terţiare şi secundare sunt întâlnite rar în agenţii medicinali. În contrast, aminele aromatice primare se găsesc în multe medicamente şi sunt adesea generate din reducerea enzimatică a compuşilor nitro aromatici, scindarea reductivă a compuşilor azoici şi hidroliza amidelor aromatice.

N-oxidarea aminelor aromatice primare generează metabolitul N-hidroxilamină. Un astfel de caz este anilina, care este metabolizată la produsul N-hidroxi corespunzător.223 Poate avea loc, de asemenea, oxidarea derivatului de hidroxilamină la derivatul nitrozo. Când se iau în considerare medicamentele cu amine aromatice primare sau metaboliţii, N-oxidarea constituie doar o cale minoră în comparaţie cu alte căi de biotransformare, cum ar fi N-acetilarea şi hidroxilarea aromatică, la oameni. Au fost raportaţi totuşi unii metaboliţi N-oxigenaţi. De exemplu, agentul antileprotic dapsona şi metabolitul său N-acetilat sunt metabolizaţi semnificativ la derivaţii lor corespunzători de N-hidroxilamină.226 Metaboliţii N-hidroxi sunt conjugaţi în continuare cu acid glucuronic.

Toxicitatea methemoglobinemiei este cauzată de mai multe amine aromatice, inclusiv anilina şi dapsona, şi este rezultatul bioconversiei aminei aromatice în derivatul său N-hidroxi. Aparent, N-hidroxilamina oxidează forma Fe2+ a hemoglobinei la forma sa Fe3+. Această stare oxidată (Fe3+) a hemoglobinei (numită methemoglobină sau ferihemoglobină) nu mai poate transporta oxigen, ceea ce duce la hipoxie sau anemie gravă, un tip unic de sufocare chimică.227.

Diverse amine aromatice (în special coloranţii azoamino) sunt cunoscute ca fiind cancerigene. N-oxidarea joacă un rol important în bioactivarea acestor amine aromatice la speciile electrofile potenţial reactive care se leagă covalent de proteinele celulare, ADN sau ARN. Un exemplu bine studiat este agentul cancerigen N-metil-4-aminoazobenzen.228,229 N-oxidarea acestui compus conduce la hidroxilamina corespunzătoare, care suferă conjugarea cu sulfat. Datorită capacităţii bune de grupare fugară a anionului sulfat (SO42_), acest conjugat se poate ioniza spontan pentru a forma o specie de nitriniu stabilizată prin rezonanţă foarte reactivă. S-au caracterizat aductii covalenti intre aceasta specie si ADN, ARN si proteine.230,231 Esterul sulfat se crede ca este cea mai buna specie cancerigena. Astfel, exemplul indică faptul că anumite amine aromatice pot fi bioactivate la intermediari reactivi prin N-hidroxilare şi conjugare cu O-sulfat. Nu este clar dacă hidroxilaminele primare pot fi bioactivate în mod similar. În plus, nu se ştie dacă această cale de biotoxifiere joacă vreun rol substanţial în toxicitatea medicamentelor cu amine aromatice.

N-oxidarea atomilor de azot prezenţi în fragmentele heterociclice aromatice ale multor medicamente are loc într-o măsură minoră. În mod clar, la om, N-oxidarea trimetoprimului antagonist al acidului folic (Proloprim, Trimpex) a produs cantităţi aproximativ egale de 1-N-oxid izomer şi

N-oxid ca metaboliţi minori.232 Atomul de azot piridinil prezent în nicotinină (metabolitul major al nicotinei) suferă oxidare pentru a produce metabolitul N-oxid corespunzător.233 Un alt agent terapeutic despre care s-a observat că suferă formarea unui metabolit N-oxid este metronidazolul.234.

Amide. Funcţionalităţile amidice sunt susceptibile la clivajul oxidativ carbon-azot (prin hidroxilare ^-carbon) şi reacţii de N-hidroxilare. A fost raportată dezalchilarea oxidativă a multor medicamente amide N-substituite şi xenobiotice. Din punct de vedere mecanic, dealchilarea oxidativă are loc printr-o carbinolamidă formată iniţial, care este instabilă şi se fragmentează pentru a forma produsul N-dealchilat. De exemplu, diazepamul suferă o N-demetilare extinsă la metabolitul activ farmacologic desmetildiazepam.235

Carbinolamină

Hidroxilama

(secundar)

Hidroxilamă (primară)

Secundar

Amine aromatice

Hidroxilamina

Anilina (amina aromatica primara)

Diferiţi alţi substituenţi N-alchil prezenţi în benzodiazepine (de exemplu, flurazepam)136-138 şi în barbiturice (de exemplu, hexobarbital şi mefobarbital)128 sunt în mod similar N-dealchilaţi oxidativ. Grupările alchil ataşate la fragmentul amidic al unor sulfoniluree, cum ar fi clorpropamida hipoglicemică orală,236 sunt, de asemenea, supuse dezalchilării într-o măsură minoră.

În amidele ciclice sau lactame, hidroxilarea carbonului aliciclic a la atomul de azot conduce, de asemenea, la carbinolamide. Un exemplu al acestei căi este conversia cotininei în 5-hidroxicotinină. Interesant este că ultimul intermediar carbinolamidă se află în echilibru tautomeric cu metabolitul cu ciclu deschis y-(3-piridil)-y-oxo-N-metilbutiramidă.237

Metabolizarea importantului agent chimioterapeutic al cancerului ciclofosfamidă (Cytoxan) urmează o cale de hidroxilare similară cu cea descrisă tocmai pentru amidele ciclice. Acest

medicamentul este un derivat de fosforamidă ciclică şi, în cea mai mare parte, este omologul fosforic al unei amide ciclice. Deoarece ciclofosfamida în sine este inactivă farmacologic238, este necesară bioactivarea metabolică pentru ca medicamentul să-şi mediaze efectele antitumorigenice sau citotoxice. Calea cheie de biotransformare care duce la metabolitul activ implică o reacţie iniţială de hidroxilare a carbonului la C-4 pentru a forma carbinolamidă 4-hidroxiciclofosfamidă.239,240.

Hidroxiciclofosfamida este în echilibru cu metabolitul dealchilat de inel deschis aldofosfamida. Deşi are proprietăţi citotoxice puternice, aldofosfamida trece printr-o reacţie de eliminare suplimentară (reacţia Michael inversă) pentru a genera acroleină şi acidul fosforamidic de muştar jy,jy-bis(2-clor-etil)fosforodiamidic. Aceasta din urmă este principala specie responsabilă de proprietăţile antitumorigene ale ciclofosfamidei şi

efect chimioterapeutic. Oxidarea enzimatică a 4-hidroxi-ciclofosfamidei şi aldofosfamidei conduce la metaboliţii relativ netoxici 4-cetociclofosfamidă şi, respectiv, carboxiciclofosfamidă.

N-hidroxilarea amidelor aromatice, care are loc într-o măsură minoră, prezintă un anumit interes toxicologic, deoarece această cale de biotransformare poate duce la formarea de intermediari reactivi chimic. Au fost raportate mai multe exemple de citotoxicitate sau carcinogenitate asociate cu N-hidroxilarea metabolică a amidei aromatice părinte. De exemplu, binecunoscuta 2-acetilaminofluorenă hepatocarcinogenă (AAF) suferă o reacţie de N-hidroxilare catalizată de CYP pentru a forma metabolitul N-hidroxi corespunzător (numit şi acid hidroxamic).241 Conjugarea ulterioară a acestui acid hidroxamic produce esterul corespunzător, care ionizează azotat electrofilic, O-sulfat. Se ştie că are loc legarea covalentă a acestui intermediar reactiv la ADN şi este probabil să fie evenimentul iniţial care duce în cele din urmă la formarea tumorii maligne.242 Conjugarea cu sulfat joacă un rol important în această cale de biotoxifiere (a se vedea „Conjugarea cu sulfat", pentru discuţii suplimentare).

Acetaminofenul este un agent analgezic relativ sigur şi netoxic dacă este utilizat în doze terapeutice. Metabolismul său ilustrează faptul că un xenobiotic produce de obicei mai mult de un metabolit. Metabolismul său ilustrează şi efectul vârstei, deoarece sugarii şi copiii mici efectuează mai degrabă sulfatarea decât glucuronidarea (vezi discuţia de la sfârşitul acestui capitol). Noii farmacişti trebuie să realizeze că la un moment dat acetanilida şi fenacetina erau utilizate mai pe scară largă decât acetaminofenul, chiar dacă ambele sunt considerate mai toxice deoarece produc derivaţi de anilină. Pe lângă producerea de anilină toxică şi p-fenetidină, aceste două analgezice produc şi acetaminofen. Atunci când sunt ingerate doze mari din ultimul medicament, se produce necroză hepatică extinsă la oameni şi animale.243,244 Dovezi considerabile susţin că această hepatotoxicitate depinde de formarea unui intermediar reactiv generat metabolic.245 Până de curând,246,247 se credea că calea de bioactivare acceptată implică o reacţie iniţială de N-hidroxila. N-hidroxiacetaminofen.248

Deshidratarea spontană a acestei N-hidroxiamide produce N-acetilimidochinonă, metabolitul reactiv propus. De obicei, GSH-ul prezent în ficat se combină cu acest metabolit reactiv pentru a forma conjugatul GSH corespunzător. Dacă nivelurile de GSH sunt suficient de epuizate de doze mari de acetaminofen, legarea covalentă a intermediarului reactiv are loc cu macromoleculele prezente în ficat, ducând astfel la necroză celulară. Studiile indică, totuşi, că intermediarul reactiv N-acetilimidochinonă nu se formează din N-hidroxiacetaminofen.245-247 Probabil apare printr-un alt proces oxidativ. Prin urmare, formarea mecanică a metabolitului reactiv al acetaminofenului rămâne neclară.

OXIDAREA CU IMPLICAREA SISTEMELOR CARBON-OXIGEN

O-dealchilarea oxidativă a sistemelor carbon-oxigen (în principal eterii) este catalizată de oxidaze cu funcţii mixte microzomale.163 Din punct de vedere mecanic, biotransformarea implică o hidroxilare iniţială de ^-carbon pentru a forma fie un hemiacetal, fie un hemicetal, care suferă spontan de carbon-oxigen.

ch2ch2ci

CH.CHnCI

ch2ch2ci

ch2ch2ci

ch.ch2ci

ch2ch2ci

Aldofosfamidă

Acroleina

Mustar fosforamidic /V,A/-bis(2-Cloretil)-acid fosforodiamidic

CHoCH2CI

ch2ch2ci

ch2ch2ci

ch2ch2ci

ch2ch2ci

ch2ch2gi

Carboxifosfamidă

OH

Conjugat de glutation

scindarea legăturii pentru a produce speciile de oxigen dealchilate (fenol sau alcool) şi un fragment de carbon (aldehidă sau cetonă). Grupările alchil mici (de exemplu, metil sau etil) ataşate la oxigen sunt O-dealchilate rapid. De exemplu, morfina este produsul metabolic al O-demetilării codeinei.249 Activităţile antipiretice şi analgezice ale fenacetinei (vezi desenul metabolismului acetaminofenului) la oameni par a fi o consecinţă a O-deetilării la metabolitul activ acetaminofen.250 Mai multe alte medicamente care conţin grupe eter, prazocin,25, cum ar fi grupe eter, prazocin,25 (Minipress),253,254 şi metoprolol (Lopressor),122,123 au suferit o o-demetilare semnificativă la metaboliţii lor fenolici sau alcoolici corespunzători, care sunt conjugaţi în continuare. În multe medicamente care au mai multe grupări metoxi neechivalente, o anumită grupare metoxi pare adesea a fi O-demetilată selectiv sau preferenţial. De exemplu, fragmentul 3,4,5-trimetoxifenil atât din mescaline255, cât şi din trimetoprim232 suferă O-demetilare pentru a produce predominant metaboliţii 3-O-demetilaţi corespunzători. 4-O-demetilarea are loc, de asemenea, într-o măsură minoră pentru ambele medicamente. Metaboliţii fenolici şi

alcoolici formaţi din O-demetilarea oxidativă sunt susceptibili la conjugare, în special la glucuronidare.

OXIDARE CU IMPLICAREA SISTEMELOR CARBON-SULF

Grupările funcţionale carbon-sulf sunt susceptibile la reacţii metabolice de 5-dealchilare, desulfurare şi 5-oxidare. Primele două procese implică oxidative

Modificări metabolice ale medicamentelor şi compuşilor organici înrudiţi 75 scindarea legăturii carbon-sulf. 5-dealchilarea este analogă cu O- şi N-dealchilarea din punct de vedere mecanic (adică, implică hidroxilare ^-carbon) şi a fost observată pentru diferite xenobiotice cu sulf.163,256 De exemplu, 6-(metiltio)purina este demetilată oxidativ la şobolani la

mercaptopurina.257,258 Au fost raportate de asemenea 5-demetilarea metitural259 şi S-debenzilarea acidului 2-benziltio-5-trifluormetil-benzoic. Spre deosebire de O- şi N-dealchilare, exemplele de medicamente care suferă de S-dealchilare la oameni sunt limitate din cauza numărului mic de medicamente care conţin sulf şi a concurenţei metabolice.

Procese de S-oxidare (vezi diagrama).

Conversia oxidativă a dublelor legături carbon-sulf (C=S) (thiono) în dubla legătură carbon-oxigen corespunzătoare (C=O) se numeşte desulfurare. Un exemplu de medicament binecunoscut al acestui proces metabolic este biotransformarea tiopentalului în analogul său de oxigen corespunzător pentobarbital.260,261 O reacţie de desulfurare analogă are loc şi cu fragmentul P=S prezent în mai multe insecticide organofosfatice, cum ar fi parationul. activitatea anticolinesterazică a medicamentului părinte. Detaliile mecanice ale desulfurării sunt puţin înţelese, dar se pare că implică oxidarea microzomală a dublei legături C=S sau P=S.264

Xenobioticele organosulfuroase suferă de obicei S-oxidare pentru a produce derivaţi de sulfoxid. Mai mulţi derivaţi de fenotiazină sunt metabolizaţi prin această cale. De exemplu, ambii atomi de sulf prezenţi în tioridazină (Mellaril)265,266 sunt susceptibili la S-oxidare. Oxidarea 2-metiltioului

grupul produce metabolitul sulfoxid activ mezoridazină. Interesant, mezoridazina este un agent antipsihotic de două ori mai puternic decât tioridazina la om şi a fost introdusă în uz clinic ca Serentil.267

S-oxidarea constituie o cale importantă în metabolismul antagoniştilor H2-histaminic cimetidină (Tagamet)268 şi metiamidă.269 Derivaţii de sulfoxid corespunzători sunt principalii metaboliţi urinari umani.

Medicamentele sulfoxidice şi metaboliţii pot fi oxidaţi în continuare la sulfone (-SO2-). Gruparea sulfoxid prezentă în agentul imunosupresor oxisuran este metabolizată într-un fragment sulfon.270 La om, dimetilsulfoxidul (DMSO) se găseşte în principal în urină ca produs oxidat dimetilsulfonă. Metaboliţii sulfoxid, cum ar fi cei ai tioridazinei, sunt supuşi oxidării în continuare la derivaţii lor de sulfonă -SO2-.265,266.

Oxidarea alcoolilor şi aldehidelor

Multe procese oxidative (de exemplu, hidroxilare benzilic, alilic, aliciclic sau alifatic) generează metaboliţi de alcool sau carbinol ca produşi intermediari. Dacă nu sunt conjugaţi, aceşti produşi alcoolici sunt oxidaţi în continuare la aldehide (dacă sunt alcooli primari) sau la cetone (dacă sunt alcooli secundari). Metaboliţii aldehidici rezultaţi din oxidarea alcoolilor primari sau din dezaminarea oxidativă a aminelor alifatice primare suferă adesea o oxidare uşoară pentru a genera derivaţi polari de acid carboxilic.116 Ca regulă generală, grupările alcoolice primare şi funcţionalităţile aldehide sunt destul de vulnerabile la oxidare. Mai multe exemple de medicamente în care metaboliţii primari ai alcoolului şi

metaboliţii aldehidici sunt oxidaţi în produşi de acid carboxilic sunt citate în secţiunile anterioare.

Deşi alcoolii secundari sunt susceptibili la oxidare, această reacţie nu este adesea importantă deoarece reacţia inversă, şi anume, reducerea cetonei înapoi la alcoolul secundar, are loc destul de uşor. În plus, gruparea alcoolică secundară, fiind polară şi funcţionalizată, este mai probabil să fie conjugată decât fragmentul cetonă.

NAD+ NADH NAD+ NADH

RCH2OH < RCHO > RCOOH

Acid aldehidic primar

Alcool

Bioconversia alcoolilor în aldehide şi cetone este catalizată de alcool dehidrogenazele solubile prezente în ficat şi în alte ţesuturi. NAD+ este necesar ca coenzimă, deşi NADP+ poate servi şi ca coenzimă. Reacţia catalizată de alcool dehidrogenază este reversibilă, dar deseori merge spre dreapta deoarece aldehida formată

CH3 —S —CH

Dimetil sulfoxid

CH3 —S^CH3

Dimetil sulfonă

Cimetidină Metiamidă

este oxidat în continuare la acid. Mai multe aldehiddehidrogenaze, inclusiv aldehid oxidaza şi xantinoxidaza, efectuează oxidarea aldehidelor la acizii corespunzători lor.116,271-273.

Metabolizarea aminelor ciclice la metaboliţii lor lactam a fost observată pentru diferite medicamente (de exemplu, nicotină, fenmetrazină şi metilfenidat). Se pare că dehidrogenaza şi oxidazele solubile sau microzomale sunt implicate în oxidarea grupării carbinol a carbinolaminei intermediare la un fragment carbonil.273 De exemplu, în metabolismul medazepamului în diazepam, carbinolamina intermediară (2-hidroximedazepam) suferă oxidarea grupării sale 2-hidroxi. O dehidrogenază microzomală realizează această oxidare.274

Alte căi de biotransformare oxidativă

Pe lângă multele biotransformări oxidative discutate anterior în acest capitol, apar şi reacţii de aromatizare oxidativă sau dehidrogenare şi dehalogenare oxidativă. Aromatizarea metabolică a fost raportată pentru norgestrel. Aromatizarea sau dehidrogenarea inelului A prezent în acest steroid conduce la produsul fenolic corespunzător 17a-etinil-18-homoestradiol ca metabolit minor la femei.275 La şoareci, inelul terpenic al A1-THC sau A1,6-THC suferă aromatizare pentru a da canabinol.277,276.

Multe medicamente care conţin halogen şi xenobiotice sunt metabolizate prin dehalogenare oxidativă. De exemplu, agentul anestezic volatil halotanul este metabolizat în principal în acid trifluoracetic la om.278,279 S-a postulat că acest metabolit provine din hidroxilarea mediată de CYP a halotanului pentru a forma un intermediar carbinol iniţial care elimină în mod spontan bromura de hidrogen (dezhalogenare) pentru a produce trilorfluoroaceu.

Această din urmă clorură de acil este reactivă chimic şi reacţionează rapid cu apa pentru a forma acid trifluoracetic. Alternativ, poate acila nucleofilii tisulari. Într-adevăr, studiile in vitro indică faptul că halotanul este metabolizat într-un intermediar reactiv (presumabil clorură de trifluoracetil), care se leagă covalent de proteinele microzomale hepatice.280,281 Cloroformul pare să fie, de asemenea, metabolizat oxidativ printr-o cale similară de dehalogenare pentru a produce specia reactivă chimic. Fosgenul poate fi responsabil pentru hepatotoxicitatea şi nefrotoxicitatea asociate cu cloroformul.282

Un ultim exemplu de dehalogenare oxidativă se referă la antibioticul cloramfenicol. Studiile in vitro au arătat că porţiunea de dicloracetamidă a moleculei suferă declorurare oxidativă pentru a produce un intermediar de clorură de oxamil reactiv chimic, care poate reacţiona cu apa pentru a forma metabolitul corespunzător al acidului oxamic sau poate acila proteinele microzomale. intermediari halogenuri.

O REACŢII REDUCtoare

Procesele reductive joacă un rol important în metabolismul multor compuşi care conţin grupări carbonil, nitro şi azo. Bioreducerea compuşilor carbonilici generează derivaţi de alcool,116,285, în timp ce reducerile nitro şi azo duc la derivaţi amino.286 Porţiunile hidroxil şi amino ale metaboliţilor sunt mult mai susceptibile la conjugare decât grupările funcţionale ale compuşilor părinte. Prin urmare, procesele reductive, ca atare, facilitează eliminarea medicamentelor.

nintermediare

Nucleofili tisulari

Legarea covalentă

Clorura de trifluoracetil

Porţiune de dicloroacetamidă

R — NH — C — C — Cl

Cloramfenicol

R-NH-C-C-OH

Derivat clorură de oxamil

Ţesut

Nucleofili

ch2oh

Legarea covalentă
(toxicitate?)

Derivat de acid oxamic

Căile reducătoare care sunt întâlnite mai rar în metabolismul medicamentelor includ reducerea A-oxizilor la aminele terţiare corespunzătoare şi reducerea sulfoxizilor la sulfuri. De asemenea, apar scindarea reductivă a legăturilor disulfură şi reducerea legăturilor duble carbon-carbon, dar constituie doar căi minore în metabolismul medicamentelor.

Reducerea aldehidelor şi

Cetone carbonili

Fragmentul carbonil, în special gruparea cetonă, este întâlnit frecvent în multe medicamente. În plus, metaboliţii care conţin funcţionalităţi cetonă şi aldehidă apar adesea din dezaminarea oxidativă a xenobioticelor (de exemplu, propranolol, clorfeniramină, amfetamina). Datorită uşurinţei lor de oxidare, aldehidele sunt metabolizate în principal în acizi carboxilici. Ocazional, aldehidele sunt reduse la alcooli primari. Cetonele, cu toate acestea, sunt în general rezistente la oxidare şi sunt reduse în principal la alcooli secundari. Metaboliţii alcoolici care rezultă din reducerea compuşilor carbonilici sunt supuşi în general conjugări ulterioare (de exemplu, glucuronidare).

Alcooli primari aldehidici

Alcooli secundari cetonici

(produse stereoizomerice posibile)

Diverse enzime solubile, numite aldo-ceto reductaze, efectuează bioreducerea aldehidelor şi cetonelor.116,287 Se găsesc în ficat şi în alte ţesuturi (de exemplu, rinichi). Ca o clasă generală, aceste enzime solubile au proprietăţi fizico-chimice similare şi specificităţi largi de substrat şi necesită NADPH ca cofactor. Enzimele oxidoreductazei care efectuează atât reacţii de oxidare, cât şi de reducere pot reduce, de asemenea, aldehidele şi cetonele.287 De exemplu, importanta alcool dehidrogenază hepatică este o oxidoreductază dependentă de NAD+ care oxidează etanolul şi alţi alcooli alifatici în aldehide şi cetone. Cu toate acestea, în prezenţa NADH sau NADPH, acelaşi sistem enzimatic poate reduce derivaţii carbonil la alcoolii corespunzători.116

Puţine aldehide suferă bioreducere din cauza uşurinţei relative de oxidare a aldehidelor la acizi carboxilici. Cu toate acestea, un exemplu citat frecvent de medicament aldehidă părinte care suferă o reducere enzimatică extinsă este hidratul de cloral sedativ-hipnotic. Bioreducerea acestei aldehide hidratate produce tricloretanol ca metabolit major la om.288 Interesant este că acest metabolit al alcoolului este activ farmacologic. Glucuronidarea ulterioară a alcoolului duce la un produs conjugat inactiv care este uşor excretat în urină.

OH 0

eu h2o II

CloC —C—OH ±=> CloC —CH > CI3C —CHpOH

3H -h2o33

Hidrat de cloral Cloral Tricloroetanol

Metaboliţii aldehidici rezultaţi din dezaminarea oxidativă a medicamentelor suferă, de asemenea, o reducere într-o măsură minoră. De exemplu, la om, blocantul ^-adrenergic propranolol este transformat într-o aldehidă intermediară prin N-dealchilare şi dezaminare oxidativă. Deşi aldehida este oxidată în primul rând la acidul carboxilic corespunzător (acid naftoxilactic), o mică fracţiune este, de asemenea, redusă la derivatul de alcool (propranolol glicol).289

Doi metaboliţi urinari polari majori ai antagonistului H1 al histaminei clorfeniraminei au fost identificaţi la câini ca alcool şi, respectiv, produşi ai acidului carboxilic (conjugaţi)

derivaţi, respectiv, prin reducerea şi oxidarea unui metabolit aldehidic. Precursorul aldehidei rezultă din bis-N-demetilarea şi dezaminarea oxidativă a clorfeniraminei.290

Bioreducerea cetonelor duce adesea la crearea unui centru asimetric şi, prin urmare, a doi alcooli stereoizomeri posibili.116,291 De exemplu, reducerea acetofenonei de către o reductază solubilă de rinichi de iepure duce la alcoolii enantiomeri (S)(—)- şi (R)(+)--metilfenil-carbinol (isomer)(, predominant) raportul).292 Formarea preferenţială a unui stereoizomer faţă de celălalt se numeşte stereoselectivitate a produsului în metabolismul medicamentelor.291 Din punct de vedere mecanic, reducerea cetonelor implică un transfer de „hidrură" de la fragmentul de nicotinamidă redus al cofactorului NADPH sau NADH la atomul de carbon carbonil al cetonei. Este, în general, de acord că această etapă se desfăşoară cu o stereoselectivitate considerabilă.116,291. În consecinţă, nu este surprinzător să găsim multe raportări de cetone xenobiotice care sunt reduse de preferinţă la un stereoizomer predominant. Adesea, reducerea cetonelor produce metaboliţi alcoolici care sunt activi farmacologic.

Deşi multe medicamente care conţin cetone suferă o reducere semnificativă, doar câteva exemple selectate sunt prezentate în detaliu aici. Xenobioticele care nu sunt discutate în text au fost tabulate structural în Figura 3.10. Grupul ceto în curs de reducere este desemnat cu o săgeată.

Cetonele lipsite de centri asimetrici în moleculele lor, cum ar fi acetofenona sau acetohexamida hipoglicemiantă orală, dau de obicei naştere la un singur enantiomer la reducere. La om, acetohexamida este metabolizată rapid în ficat pentru a da în principal (S)(—)-hidroxihexamidă.293,294 Acest metabolit este un agent hipoglicemiant la fel de activ ca şi compusul său de bază şi este eliminat prin rinichi.295 Acetohexamida, de obicei, nu este recomandată la pacienţii diabetici cu insuficienţă renală, deoarece este posibilă acumularea de hidroxie a metabolitului său activ.

Când cetonele chirale sunt reduse, ele produc doi alcooli diastereomerici sau epimerici posibili. De exemplu, enantiomerul (R)(+) al warfarinei anticoagulant oral suferă o reducere extinsă a grupării sale ceto din lanţul lateral pentru a genera alcoolul (R,S)(+) ca metabolit plasmatic major la om.56,296 Se formează, de asemenea, cantităţi mici de diastereomer (R,R)(+). În contrast, enantiomerul (S)(—) suferă o reducere mică a cetonelor şi este în primul rând 7-hidroxilat (adică, hidroxilarea aromatică) la om.

Reducerea funcţionalităţii 6-ceto în antagonistul narcotic naltrexonă poate duce fie la metaboliţi epimerici 6rv- sau 6^-hidroxi, în funcţie de specia animală.297,298 La oameni şi iepuri, bioreducerea naltrexonei este extrem de stereoselectivă şi generează numai 6jB-naltrexone, în care reducţia de pui. 6a-

CHO

Oxidare

COOH

Reducere

ch9oh

CHCHoCH

CHCH2CH2N

Clorfeniramină

chch2c

Propranolol Glicol (conjugat)

/V-desizopropil

Propranolol

0/CH

J^ch2 ch2

| Oxidativ

NH

\ 2 Dezaminare

CHCH2CH2OH

3-(p-Clorbenzil)-3-(2-piridil)-

propan-1-ol

H

\ >0H r ch3

Propranolol

0 /CH JPch2 ch2

I HN/CH3N-dezalchilare

CH

Acid naftoxilactic

Metabolitul aldehidei

Acid 3-(p-clorbenzil)-3-(2-piridil)-propanoic

Intermediar aldehidic

Reducere

Oxidare

Acetofenona

1) bis-N- demetilare

2) Oxidativ

Dezaminarea

S(-)-metil fenil
carbinol (75%)

f?(+)-Metil Fenil
Carbinol (25%)

Figura 3.10 • Exemple suplimentare de xenobiotice care suferă o reducere extinsă a cetonelor, neacoperite în text. Săgeata indică grupul ceto în curs de reducere.

naltrexol.297-299 La maimuţe şi cobai, totuşi, se formează ambii alcooli epimerici (predominant 6jB- naltrexol).300,301 Aparent, la ultimele două specii, reducerea naltrexonei la 6rv- şi 6^- epimerice se realizează de către doi alcooli reductaze diferiţi. ficat.299-301

Reducerea oxisuranului pare să nu fie o cale importantă prin care medicamentul părinte îşi mediază efectele imunosupresoare. Studiile indică faptul că oxisuranul are cele mai mari efecte imunosupresoare la acele specii care formează alcooli ca produşi metabolici majori (de exemplu, om, şobolan).302-306 La speciile în care reducerea este o cale minoră (de exemplu, câine), oxisuranul prezintă o activitate imunosupresoare mică.304-306 Aceste constatări indică faptul că alcoolul suroxioxioxic (de ex. şi contribuie substanţial la efectul imunosupresor global al medicamentului părinte. Gruparea sulfoxidului din oxisuran este chirală, în virtutea perechii singure de electroni pe sulf. Prin urmare, reducerea oxisuranului duce la alcooli diastereomerici.

Reducerea cetonelor a, ft-nesaturate are ca rezultat reducerea nu numai a grupării cetonice, ci şi a dublei legături carbon-carbon. Medicamentele steroidice se încadrează adesea în această clasă, inclusiv noretindrona, un progestativ sintetic găsit în multe combinaţii de medicamente contraceptive orale. La femei, principalul metabolit plasmatic şi urinar al noretindronei este derivatul 3jB,5jB-tetrahidro.307

Cetonele rezultate din procesele metabolice de dezaminare oxidativă sunt, de asemenea, susceptibile de reducere. De exemplu, preparatele microzomale hepatice de iepure metabolizează amfetamina în fenilacetonă, care este redusă ulterior la 1-fenil-2-propanol.308 La om, un metabolit urinar minor al (-)-efedrinei a fost identificat ca derivatul diol format din reducerea ceto a produsului deaminat oxidativ-1-2-1-propanil-hidroxian-1-2-1-propanol.

Reducerea Nitro şi

Compuşi azoici

Reducerea nitro şi azo xenobiotice aromatice conduce la metaboliţi aromatici aminei primare.286 Compuşii nitro aromatici sunt reduşi iniţial la intermediarii nitrozo şi hidroxilamină, aşa cum se arată în următoarea secvenţă metabolică:

+ ,0

Ar— > Ar—N = 0 > Ar —NHOH > Ar—NH2

0

Nitro Nitrozo Hidroxilamină Amină

Cu toate acestea, se crede că azo-reducerea are loc printr-un intermediar hidrazo (-NH-NH-) care ulterior este scindat reductiv pentru a produce aminele aromatice corespunzătoare:

Ar —N = N—Ar' —> Ar—NH —NH—Ar' —>

Azo Hydrazo

Ar—NH2 + H2N—Ar'

Amine

Bioreducerea compuşilor nitro este realizată de nitro reductaze microzomale şi solubile dependente de NADPH prezente în ficat. Un microzomal hepatic multicomponent

sistemul reductazei care necesită NADPH pare să fie responsabil pentru reducerea azo.310-312 În plus, reductazele bacteriene prezente în intestin pot reduce compușii nitro și azo, în special cei care sunt absorbiți slab sau sunt excretați în principal în bilă.313,314.

Diverse medicamente nitro aromatice suferă o reducere enzimatică la aminele aromatice corespunzătoare. De exemplu, derivații de 7-nitro benzodiazepină clonazepam și nitrazepam sunt metabolizați extensiv la nivelul lor.

metaboliţi amino la om.315,316. Se pare că dantrolenul (Dantrium) este supus reducerii la aminodantrolen la om.317,318.

Pentru unele nitro xenobiotice, bioreducerea pare a fi o cale metabolică minoră in vivo, din cauza reacţiilor oxidative şi conjugative concurente. În condiţii de incubaţie artificială anaerobă in vitro, totuşi, aceleaşi nitro xenobiotice sunt reduse rapid din punct de vedere enzimatic. De exemplu, majoritatea metaboliţilor urinari ai metronidazolului găsiţi la oameni sunt fie produşi de oxidare, fie de conjugare. Metaboliţi redusi ai metronidazolului nu au fost detectaţi.319 Cu toate acestea, atunci când este incubat anaerob cu preparate din ficat de cobai, metronidazolul suferă o reducere considerabilă de nitro.320.

CH2CH2OH

Metronidazol cloramfenicol

Reductaza bacteriană prezentă în intestin tinde, de asemenea, să complice interpretările in vivo ale nitro-reducerii. De exemplu, la şobolani, antibioticul cloramfenicol nu este redus in vivo de către ficat, ci este excretat în bilă şi, ulterior, redus de flora intestinală pentru a forma metabolitul amino.321,322.

Reducerea enzimatică a compuşilor azoici este cel mai bine exemplificată prin conversia sulfamidochrysoidinei (Prontosil) în metabolitul sulfanilamidei activ în ficat.323 Această reacţie are o semnificaţie istorică, deoarece a condus la descoperirea sulfanilamidei ca antibiotic şi în cele din urmă la dezvoltarea multor medicamente sulfonamide terapeutice. Reductazele bacteriene prezente în intestin joacă un rol semnificativ în reducerea xenobioticelor azo, în special a celor care sunt absorbite slab.313,314 În consecinţă, cei doi coloranţi azoici tartrazină324,325 şi amarant326 au o absorbţie orală slabă din cauza numeroaselor grupe de acid zsulfonic polar şi ionizat prezente în structura lor.

Prin urmare, aceşti doi compuşi azoici sunt metabolizaţi în principal de reductazele bacteriene prezente în intestin. Importanţa reducerii intestinale este relevată în continuare în metabolismul sulfasalazinei (fostă salicilazosulfapiridină, Azulfidine), un medicament utilizat în tratamentul colitei ulcerative. Medicamentul este absorbit slab şi suferă o scindare reductivă a legăturii azoice pentru a produce sulfapiridină şi acid 5-aminosalicilic.327,328 Reacţia are loc în principal în colon şi este efectuată în principal de bacteriile intestinale. Studiile la şobolani fără germeni, lipsiţi de floră intestinală, au demonstrat că sulfasalazina nu este redusă într-o măsură apreciabilă.329

Reduceri diverse

Apar şi câteva reacţii reductive minore. Reducerea N-oxizilor la amina terţiară corespunzătoare are loc într-o oarecare măsură. Această cale reductivă este de interes deoarece mai multe amine terţiare sunt oxidate pentru a forma metaboliţi N-oxid polari şi

solubili în apă. Dacă se produce reducerea metaboliţilor N-oxid într-o măsură semnificativă, eliminarea medicamentului a aminei terţiare părinte este împiedicată. Reducerea N-oxidului este adesea evaluată prin administrarea N-oxidului sintetic pur in vitro sau in vivo şi apoi încercând să detecteze formarea aminei terţiare. De exemplu, N-oxidul de imipramină suferă o reducere în preparatele din ficat de şobolan.330

Reducerea grupărilor funcţionale care conţin sulf, cum ar fi fragmentele disulfură şi sulfoxid, constituie, de asemenea, o cale reductivă minoră. Scindarea reductivă a legăturii disulfurice din disulfiram (Antabuse) dă acid N,N-dietilditiocarbamic (liber sau glucuronidat) ca metabolit major la om.331,332 Deşi funcţionalităţile sulfoxidului sunt oxidate în principal la sulfone (-SO2-), ele sunt uneori supuse reducerii la sulfuri. The

sulfanilamida

1,2,4-triaminobenzen

Sulfamidochrysoidine
(Prontosil)

COOH

sulfapiridin 5-aminosalicilic

CH3CH2

ch2ch3

ch3ch2

N —C —SH

ch3ch2

s

Disulfiram

ch2ch3

CH3CH2 s

A/,A/-dietiltiocarbamic

Acid

Sulindac

Sulindac Sulfide
metabolit

importanţa acestei căi reductive este observată în metabolismul agentului antiinflamator sulindac (Clinoril). Studiile la oameni arată că sulindacul suferă o reducere la o sulfură activă care este responsabilă pentru efectul antiinflamator general al medicamentului părinte.333,334 Sulindacul sau metabolitul său sulfon prezintă o activitate antiinflamatoare mică. Un alt exemplu de formare de sulfură implică reducerea DMSO la sulfură de dimetil. La om, DMSO este metabolizat într-o mică măsură prin această cale. Mirosul neplăcut caracteristic al sulfurei de dimetil este evident pe respiraţia pacienţilor care folosesc acest agent.335

CH3 — S — CH3 > CH3SCH3

Dimetil Dimetil

Sulfoxid sulfurat

0 REACȚII HIDROLITICE

Hidroliza esterilor și amidelor

Metabolizarea legăturilor esterice și amide în multe medicamente este catalizată de enzimele hidrolitice prezente în diferite țesuturi și în plasmă. Produșii metabolici formați (acizi carboxilici, alcooli, fenoli și amine) sunt în general polari și din punct de vedere funcțional mai susceptibili la conjugare și excreție decât medicamentele estere sau amidice părinte. Enzimele care efectuează hidroliza esterului includ mai multe esteraze nespecifice găsite în ficat, rinichi și intestin, precum și pseudocolinesterazele prezente în plasmă.336,337 Hidroliza amidelor pare să fie mediată de amidaze, esteraze și deacilaze microzomale hepatice.337.

Hidroliza este o cale majoră de biotransformare pentru medicamentele care conțin o funcționalitate ester. Acest lucru se datorează ușurinței relative de hidrolizare a legăturii esterice. Un exemplu clasic de hidroliză a esterului este conversia metabolică a aspirinei (acid acetilsalicilic) în acid salicilic.338 Dintre cele două fragmente esterice prezente în cocaină, se pare că, în general, gruparea metil este hidrolizată preferențial pentru a produce benzoilecgonină ca principal metabolit urinar uman, totuși metil, de asemenea, hidroliza cocainei.339. apare în plasmă și, într-o măsură minoră, în sânge.340,341 Metilfenidatul (Ritalin) este biotransformat rapid prin hidroliză pentru a produce acid ritalinic ca principal metabolit urinar la om.342 Adesea, hidroliza esterului medicamentului părinte duce la metaboliți activi farmacologic. De exemplu, hidroliza difenoxilatului la om duce la acidul difenoxilic (difenoxină), care este, aparent, un agent antidiareic de 5 ori mai puternic decât esterul părinte.343 Metabolismul rapid al clofibratului

(Atromid-S) dă acid p-clorofenoxiizobutiric (CPIB) ca metabolit plasmatic major la om.344 Studiile la șobolani indică faptul că acidul liber CPIB este responsabil pentru efectul hipolipidemic al clofibratului.345.

Multe medicamente părinte au fost modificate chimic sau derivate pentru a genera așa-numitele promedicamente pentru a depăși unele proprietăți nedorite (de exemplu, gust amar, absorbție slabă, solubilitate slabă, iritație la locul injectării). Rațiunea din spatele conceptului de promedicament a fost dezvoltarea unui agent care, odată în interiorul sistemului biologic, să fie biotransformat în medicamentul părinte activ.18 Prezența esterazelor în multe țesuturi și plasmă face ca derivații de ester să fie candidați logici pentru promedicament, deoarece hidroliza ar face ca promedicamentul esteric să revină la

compusul părinte. În consecinţă, antibiotice precum cloramfenicol şi clindamicină au fost derivatizate ca esterii lor palmitati pentru a minimiza gustul lor amar şi pentru a le îmbunătăţi palatabilitatea în suspensiile lichide pediatrice.346,347 După administrare orală, esterazele intestinale şi lipazele hidrolizează esterii palmitati la antibiotice libere. Pentru a îmbunătăţi absorbţia orală slabă a carbenicilinei, a fost formulat un ester indanil lipofil (Geocilină).348 Odată absorbit pe cale orală, esterul este hidrolizat rapid la medicamentul de bază. Un ultim exemplu implică derivatizarea prednisolonului la sarea sa de sodiu hemisuccinat C-21. Acest derivat solubil în apă este extrem de util pentru administrarea parenterală şi este metabolizat la medicamentul steroid părinte prin esterazele plasmatice şi tisulare.349

Amidele sunt hidrolizate lent în comparaţie cu esterii.337 În consecinţă, hidroliza legăturii amidice a procainamidei este relativ lentă în comparaţie cu hidroliza legăturii esterice din procaină.336,350 Medicamentele în care s-a raportat că a avut loc scindarea amidei, într-o oarecare măsură, includ lidocaina,387,387. indometacin,251,252 şi prazosin (Minipress).253,254 Legăturile amidice prezente în barbiturice (de exemplu, hexobarbital)352,353 precum şi în hidantoine (de exemplu, 5-fenilhidantoina)354,355 şi succinimide (fensux-imidă)55 sunt de asemenea susceptibile la hidroză.

Reacţii hidrolitice diverse

Hidroliza medicamentelor peptidice umane recombinante şi hormonilor la aminoacizii N- sau C-terminal de către carboxipeptidază şi aminopeptidază şi proteaze din sânge şi alte

ţesuturile este o reacţie hidrolitică bine-cunoscută.356,357 Exemple de peptide sau hormoni proteici supuşi hidrolizei includ insulina umană, hormonul de creştere (GH), prolactina, hormonul paratiroidian (PTH) şi factorul natriuretic atrial (ANF).358

În plus faţă de hidroliza amidelor şi esterilor, scindarea hidrolitică a altor fragmente are loc într-o măsură minoră în metabolismul medicamentelor8, incluzând hidroliza esterilor de fosfat (de exemplu, dietilstilbestrol difosfat), sulfoniluree, glicozide cardiace, esteri carbamat şi compuşi organofosfaţi. Conjugaţii glucuronid şi sulfat pot suferi, de asemenea, scindare hidrolitică de către enzimele jB-glucuronidază şi sulfatază. Aceste reacţii hidrolitice sunt discutate în secţiunea următoare. În cele din urmă, hidratarea sau scindarea hidrolitică a epoxizilor şi arenoxizilor de către epoxid hidrază este considerată o reacţie hidrolitică.

Diverse Bioactivare

de Prodroguri

Pe parcursul acestui capitol este prezentat metabolismul produşilor la o formă activă. Cu toate acestea, în cazurile prezentate mai devreme, a existat o grupă funcţională chimică care a fost supusă metabolismului de fază I pentru a elibera molecula de medicament activ.

Reacţiile metabolice au inclus activarea oxidativă, activarea reductivă, activarea hidrolitică, etc. O reacţie care este de interes deosebit implică activarea chimică aşa cum se observă cu inhibitorii pompei de protoni, care sunt utilizaţi clinic pentru a trata ulceraţia gastrică. Atunci când este administrat unui pacient, medicamentul este dozat pe cale orală, permiţând distribuţia sistemică. Când inhibitorul pompei de protoni ajunge într-o regiune

acidă a corpului, cum ar fi celulele parietale ale stomacului, are loc activarea chimică. Mediul foarte acid din și în jurul celulei parietale permite protonarea azotului pe inelul benzimidazol, urmată de atașarea azotului piridinic. Deschiderea inelului intermediarului produce apoi acidul sulfenic care ulterior se ciclează cu pierderea de apă. Acest intermediar este foarte susceptibil la atacul nucleofil de către fragmentele SH ale resturilor de cisteină asociate cu proteinele, inclusiv pompa de protoni a celulelor parietale. Această pompă este responsabilă pentru schimbul de K+ cu H+ din celulele parietale în lumenul gastric și, prin această inhibare, are loc reglarea mediului acid al stomacului.

O FAZA II SAU REACȚII DE CONJUGARE

Reacţiile de fază I sau de funcţionalizare nu produc întotdeauna metaboliţi hidrofili sau inactivi farmacologic. Totuși, diferite reacţii de fază II sau de conjugare pot transforma aceşti metaboliţi în produşi mai polari şi solubili în apă. Multe enzime conjugative realizează acest obiectiv prin ataşarea moleculelor endogene mici, polare şi ionizabile, cum ar fi acidul glucuronic, sulfatul, glicina şi glutamina, la metabolitul de fază I sau xenobioticul părinte. Produşii conjugaţi rezultaţi sunt relativ solubili în apă şi uşor excretabili. În plus, sunt în general inactivi din punct de vedere biologic şi netoxici. Alte reacţii de fază II, cum ar fi metilarea şi acetilarea, nu cresc în general solubilitatea în apă, dar servesc în principal la terminarea sau atenuarea activităţii farmacologice. Rolul GSH este de a se combina cu compuşi reactivi chimic pentru a preveni deteriorarea biomacromoleculelor importante, cum ar fi ADN-ul, ARN-ul şi proteinele. Astfel, reacţiile de fază II pot fi considerate căi cu adevărat detoxifiante în metabolismul medicamentelor, cu câteva excepţii.

O trăsătură distinctivă a majorităţii reacţiilor de fază II este că gruparea de conjugare (acid glucuronic, sulfat, metil şi acetil) este activată iniţial sub forma unei coenzime înainte de transferul sau ataşarea grupării la substratul de acceptare de către enzima transferază adecvată. În alte cazuri, cum ar fi conjugarea cu glicină şi glutamină, substratul este activat iniţial. Mulţi compuşi endogeni, cum ar fi bilirubina, steroizii, catecolaminele şi histamina, suferă de asemenea reacţii de conjugare şi folosesc aceleaşi coenzime, deşi par a fi mediaţi de enzime transferaze mai specifice. Căile conjugative de faza II

Uridin-5'-difosfo-«-

D-glucoză
(UDPG)

UDPG Dehidrogenază
(solubilă)

Figura 3.11 • Formarea conjugatelor UDPGA şi ^-glucuronide.

/3-Glucuronid

(/3-legătura la C-1)

Acceptor

UDP HXR

UDP-glucuronil-

transferază (microzomală)

2 NADH+2H

0 —UDP

uridin-5’-difosfo-«-
D-glucuronic (UDPGA)
(«-legatură la C-1)

discutate includ cele enumerate anterior în acest capitol. Deşi există şi alte căi de conjugare (de exemplu, conjugarea cu glicozide, fosfat şi alţi aminoacizi şi conversia cianurilor în tiocianat), ele au o importanţă minoră în metabolismul medicamentelor şi nu sunt tratate în acest capitol.

Conjugarea acidului glucuronic

Glucuronidarea este cea mai comună cale de conjugaţie în metabolismul medicamentelor din mai multe motive: (a) o cantitate uşor disponibilă de acid D-glucuronic (derivat din D-glucoză), (b) numeroase grupări funcţionale care se pot combina enzimatic cu acidul glucuronic și (c) porţiunea glucuronil (cu gruparea sa carboxilată ionizată [pKa] și polar), care se ataşează la gruparea hidroxil [pKa3] ionizată. substraturi xenobiotice, crește foarte

mult solubilitatea în apă a produsului conjugat.117,359-361 Formarea ^-glucuronidelor implică două etape: sinteza unei coenzime activate, acidul uridin-5'-difosfo-aD-glucuronic (UDPGA) şi transferul ulterior de la UDPGA la o grupare adecvată a glucuronilului. substrat.117.360.361 Etapa de transfer este catalizată de enzime microzomale numite UDP-glucuroniltransferaze. Ele se găsesc în primul rând în ficat, dar apar şi în multe alte ţesuturi, inclusiv rinichi, intestin, piele, plămâni şi creier.360,361 Secvenţa evenimentelor implicate în glucuronidare este rezumată în Figura 3.11.117,360,361 Sinteza coenzimei UDPGA ca precursor iniţial 1D-glucozat. Reţineţi că toate conjugatele glucuronide au configuraţia jB sau legătura jB la C-1 (de aici, termenul /3-glucuronide). În contrast, coenzima UDPGA are o legătură a. În etapa de transfer enzimatic, se pare că deplasarea nucleofilă a fragmentului UDP legat a de la UDPGA de către substratul RXH are loc cu inversarea completă a configuraţiei la C-1 pentru a da jB-glucuronida. Glucuronidarea unei grupe funcţionale este de obicei suficientă pentru a efectua excreţia metabolitului conjugat; conjugatele diglucuronide nu apar de obicei.

Diversitatea grupelor funcţionale supuse glucuronidare este ilustrată în Tabelul 3.3 şi Figura 3.12.

Produşii metabolici sunt clasificaţi ca glucuronidă de oxigen, azot, sulf sau carbon, în funcţie de heteroatom ataşat atomului C-1 al grupării glucuronil. Două funcţionalităţi importante, hidroxi şi carboxi, formează O-glucuronide. Hidroxilii fenolici şi alcoolici sunt cele mai frecvente grupe funcţionale care suferă glucuronidare în metabolismul medicamentelor. După cum am văzut, grupările hidroxil fenolice şi alcoolice sunt prezente în mulţi compuşi părinte şi apar prin diferite căi metabolice de fază I. Morfina,362,363 acetaminofen,364 şi p-hidroxifenitoina (metabolitul major al fenitoinei)49,50 sunt câteva exemple de compuşi fenolici care suferă o glucuronidare considerabilă. Alcoolic

TABELUL 3.3 Tipuri de compuşi care formează glucuronide de oxigen, azot, sulf şi carbon3

Glucuronide de oxigen

Compuşi hidroxil

Fenoli: morfină, acetaminofen, p-hidroxifenitoină Alcooli: tricloretanol, cloramfenicol, propranolol Enoli: 4-hidroxicumarină

M-hidroxiamine: M-hidroxidapsonă

M-hidroxiamide: M-hidroxi-2-acetilaminofluoren

Compuşi carboxilici

Acizi arii: acid benzoic, acid salicilic

Acizi arilalchilici: naproxen, fenoprofen

Glucuronide de azot

Arilamine: 7-amino-5-nitroindazol

Alchilamine: desipramină

Amide: meprobamat Sulfonamide: sulfisoxazol

Amine terţiare: ciproheptadină, tripelenamină

Glucuronide de sulf

Grupări sulfhidril: metimazol, propiltiouracil, acid dietiltiocarbamic

Glucuronide de carbon

3,5-pirazolidindionă: fenilbutazonă, sulfinpirazonă

aPentru structurile şi locul ataşării p-glucuronidelor, vezi Figura 4.12.

R' R"

eu eu

R C = C OH

Enol

hidroxilii, cum ar fi cei prezenţi în tricloroetanol (metabolitul principal al hidratului de cloral),288 cloramfenicol,365 şi propranolol,366,367 sunt de asemenea glucuronidaţi în mod obişnuit. Mai puţin frecventă este glucuronidarea altor grupări hidroxil, cum ar fi enolii,368 N-hidroxilaminele226 şi N-hidroxilamidele.241 Pentru exemple, consultaţi lista de glucuronide din Tabelul 3.3.

Gruparea carboxi este, de asemenea, supusă conjugării cu acidul glucuronic. De exemplu, acizii arilalifatici, cum ar fi agenţii antiinflamatori naproxen369 şi fenoprofen,370,371, sunt excretaţi în principal ca derivaţi de O-glucuronidă la om. Metaboliţii acidului carboxilic, cum ar fi cei care provin din clorfeniramină290 şi propranolol289 (vezi „Reducerea carbonililor

de aldehidă şi cetone") formează conjugaţi de O-glucuronidă. Acizii arii (de exemplu, acidul benzoic, 372 acidul salicilic 373, 374) sunt, de asemenea, supuşi conjugării cu acidul glucuronic, dar conjugarea cu glicină pare a fi o cale mai importantă pentru aceşti compuşi.

Ocazional, N-glucuronidele se formează cu amine aromatice, amine alifatice, amide şi sulfonamide. Exemple reprezentative se găsesc în lista de glucuronide din tabelul 3.3. Glucuronidarea aminelor aromatice şi alifatice este în general o cale minoră în comparaţie cu N-acetilarea sau procesele oxidative (de exemplu, dezaminarea oxidativă). Aminele terţiare, cum ar fi agenţii antihistaminici ciproheptadina (Periactin)375 şi tripelenamina,376 formează metaboliţi interesanţi ai glucuronidului de amoniu cuaternar.

Deoarece gruparea tiol (SH) nu apare în mod obişnuit în xenobiotice, produsele S-glucuronide au fost raportate doar pentru câteva medicamente. De exemplu, grupările tiol prezente în metimazol (Tapazol),377 propiltiouracil,378,379 şi acid N,N-dietilditiocarbamic (metabolitul major redus al disulfiramului, Antabuse)380 sunt supuse conjugării cu acid glucuronic.

Formarea glucuronidelor ataşate direct la un atom de carbon este relativ nouă în metabolismul medicamentelor. Studiile la om au arătat că conjugarea fenilbutazonei (Butazolidin)381,382 şi sulfinpirazonei (Anturane)383 produce metaboliţii C-glucuronid corespunzători:

Pe lângă xenobiotice, mai multe substraturi endogene, în special bilirubina384 şi steroizii385, sunt eliminate sub formă de conjugaţi glucuronide, care sunt excretaţi în principal prin urină. Deoarece masa moleculară relativă a conjugatului depăşeşte 300 Da, totuşi, excreţia biliară poate deveni o cale importantă de eliminare.386 Glucuronidele care sunt excretate în bilă sunt susceptibile la hidroliză de către enzimele ^-glucuronidază prezente în intestin. Produsul hidrolizat poate fi reabsorbit în intestin, ducând astfel la reciclarea enterohepatică.22 jB-Glucuronidazele sunt prezente şi în multe alte ţesuturi, inclusiv în ficat, sistemul endocrin şi organele de reproducere. Deşi funcţia acestor enzime hidrolitice în metabolismul medicamentelor este neclară, se pare că, în ceea ce priveşte reglarea hormonală şi cendocrină, ^-glucuronidazele pot elibera hormoni activi (de exemplu, steroizi) din conjugaţii lor glucuronid inactivi.22

La nou-născuţi şi copii, procesele de glucuronidare nu sunt adesea dezvoltate pe deplin. La astfel de subiecţi, medicamentele şi compuşii endogeni (de exemplu, bilirubina) care sunt metabolizaţi în mod normal prin glucuronidare se pot acumula şi provoca toxicitate gravă. De exemplu, hiperbilirubinemia neonatală poate fi atribuită incapacităţii nou-născuţilor de a conjuga bilirubina cu acid glucuronic.387 În mod similar, incapacitatea sugarilor de a glucuronidat cloramfenicol a fost sugerată a fi responsabilă pentru sindromul bebeluşului gri, care rezultă din acumularea nivelurilor toxice ale antibioticului liber.388.

Conjugare cu sulfat

Conjugarea xenobioticelor cu sulfat are loc în primul rând cu fenoli şi, ocazional, cu alcooli, amine aromatice şi compuşi N-hidroxi.389-391 Spre deosebire de acidul glucuronic, cantitatea de sulfat disponibilă este destul de limitată. Organismul foloseşte o parte semnificativă a rezervorului de sulfat pentru a conjuga numeroşi compuşi endogeni, cum ar fi steroizi, heparină, condroitina, catecolamine şi tiroxina. Procesul de conjugare a sulfatului implică activarea sulfatului anorganic la coenzima 3'-fosfoadenozină-5'-fosfosulfat (PAPS). Transferul ulterior al grupării sulfat de la PAPS la substratul de acceptare este catalizat de diverse sulfotransferaze solubile prezente în ficat şi în alte ţesuturi (de exemplu, rinichi, intestin).392 Secvenţa evenimentelor implicate în sulfoconjugare este prezentată în Figura 3.13. Conjugarea cu sulfat duce, în general, la metaboliţi solubili în apă şi inactivi. Se pare, totuşi, că conjugaţii O-sulfat ai unor compuşi N-hidroxi dau naştere la intermediari reactivi chimic care sunt toxici.241

Fenolii compun grupul principal de substraturi supuse conjugării cu sulfat. Astfel, medicamentele care conţin fragmente fenolice sunt adesea susceptibile la formarea de sulfat. De exemplu, agentul antihipertensiv a-metildopa (Aldomet) este metabolizat extensiv la esterul său 3-O-sulfat la om.393,394 Bronhodilatatoarele ^-adrenergice salbutamol (albuterol)395 şi terbutalina (Brethine, Bricanyl)396 sunt, de asemenea, conjugate ca sulfat.

principala cale de metabolism la om. Pentru mulţi fenoli, totuşi, sulfoconjugarea poate reprezenta doar o cale minoră. Glucuronidarea fenolilor este frecvent o reacţie competitivă şi poate predomina ca cale conjugativă pentru unele medicamente fenolice. La adulţi, principalul metabolit urinar al analgezicului acetaminofen este conjugatul O-glucuronid, cu conjugatul O-sulfat concomitent formându-se în cantităţi mici.364 Interesant, sugarii şi copiii mici (cu vârste între 3-9 ani) prezintă un model diferit de excreţie urinară: conjugatul O-sulfat este principalul produs de excreţie urinară38973. rezultă din faptul că nou-născuţii şi copiii mici au o capacitate de glucuronidare scăzută din cauza glucuroniltransferazelor nedezvoltate sau a nivelurilor scăzute ale acestor enzime. Conjugarea cu sulfat, totuşi, este bine dezvoltată şi devine principala cale de conjugare a acetaminofenului în acest grup de copii.

Alte funcţionalităţi, cum ar fi alcooli (de exemplu, alcooli alifatici C1 până la C5, dietilen glicol) 399.400 şi aminele aromatice (de exemplu, anilină, 2-naftilamină), 401.402 pot forma, de asemenea, conjugaţi sulfat. Aceste reacţii au însă o importanţă minoră în metabolismul medicamentelor. Conjugarea sulfat de

Ocazional au loc şi N-hidroxilamine şi N-hidroxilamide. Conjugaţii de ester O-sulfat ai compuşilor N-hidroxi prezintă o preocupare toxicologică considerabilă, deoarece pot duce la intermediari reactivi care sunt responsabili de toxicitatea celulară. Se crede că agenţii cancerigeni N-metil-4-aminoazobenzen şi 2-AAF mediază toxicitatea lor prin N-hidroxilare la compuşii N-hidroxi corespunzători (vezi secţiunea anterioară despre N-hidroxilarea aminelor şi amidelor). Sulfoconjugarea metaboliţilor N-hidroxi produce esteri de O-sulfat, care probabil sunt speciile cancerigene supreme. Pierderea SO42_ din conjugaţii sulfati de

mai sus generează specii electrofile de nitreniu, care pot reacționa cu grupările nucleofile (de exemplu, NH2, OH, SH) prezente în proteine, ADN și ARN pentru a forma legături covalente care duc la alterarea structurală și funcțională a acestor biomacromolecule cruciale.403 cod genetic, ducând în cele din urmă la cancer. Unele dovezi care susțin rolul conjugării sulfatului în activarea metabolică a compușilor N-hidroxi la intermediari reactivi provin din observația că gradul de hepatotoxicitate și hepatocarcinogenitate al N-hidroxi-2-acetilaminofluorenului depinde în mod semnificativ de nivelul activității sulfotransferazei din ficat.404,405.

Fenacetina analgezică întreruptă este metabolizată în N-hidroxifenacetină și ulterior conjugată cu sulfat.406 Conjugatul O-sulfat al N-hidroxifenacetinei se leagă covalent de proteinele microzomale.407 Această cale poate reprezenta o cale care duce la intermediari reactivi care sunt responsabili de hepatotoxicitate și hepatotoxicitate. Sunt posibile și alte căi (de exemplu, oxizi de arenă) care conduc la intermediari electrofili reactivi.6

Conjugare cu glicină, glutamina și alți aminoacizi

Aminoacizii glicină și glutamina sunt utilizați de sistemele de mamifere pentru a conjuga acizii carboxilici, în special acizii aromatici și acizii arilalchilici. Cantitatea de conjugați de aminoacizi formați din xenobiotice este mică din cauza disponibilității limitate a aminoacizilor în organism și a competiției cu glucuronidarea pentru substraturile de acid carboxilic. Spre deosebire de acidul glucuronic și sulfatul, glicina și glutamina nu sunt transformate în coenzime activate. În schimb, substratul acidului carboxilic este activat cu adenozin trifosfat (ATP) și coenzima A (CoA) pentru a forma un complex acil-CoA. Acesta din urmă intermediar, la rândul său, acilează glicina sau glutamina sub influența enzimelor specifice glicină sau glutamină N-aciltransferază. Etapele de activare și acilare au loc în mitocondriile celulelor hepatice și renale. Secvența evenimentelor metabolice asociate cu conjugarea cu glicină și glutamină a acidului fenilacetic este rezumată în Figura 3.14. conjugarea aminoacizilor

porțile, fiind polare și solubile în apă, sunt excretate în principal pe cale renală și, uneori, în bilă.

Acizii aromatici și acizii arilalchilici sunt substraturile majore supuse conjugării cu glicină. Conversia acidului benzoic în conjugatul său de glicină, acidul hipuric, este o reacție metabolică bine-cunoscută în multe sisteme de mamifere.410 Metabolismul extins al acidului salicilic (75% din doză) în acid saliciluric la oameni este un alt exemplu ilustrativ.411,412. De exemplu, antagonistul H1-histaminic bromfeniramina este oxidat la un metabolit al acidului propionic care este conjugat cu glicina atât la om, cât și la câine.181 În mod similar, acidul p-fluorofenilacetic, derivat din metabolizarea agentului antipsihotic haloperidol (Haldol), se găsește ca glicină și conjugatul acidului izolicinic al acidului ratinic413. acidul, rezultat din hidroliza, respectiv, a fenacemidei anticonvulsivante

(Phenurone)414 şi a agentului antituberculos izoniazida415, sunt de asemenea conjugate într-o oarecare măsură cu glicina.

Conjugarea cu glutamină are loc în principal cu acizii arilacetici, inclusiv cu acidul fenilacetic endogen416 şi acidul 3-indolilacetic.417 Au fost raportate câţiva conjugaţi de glutamină ai metaboliţilor medicamentelor. De exemplu, la om, metabolitul acidului 3,4-dihidroxi-5-metoxifenilacetic al mescalinei se găseşte ca un conjugat al glutaminei.418 Acidul difenilmetoxiacetic, un metabolit al difenhidraminei antihistaminice (Benadryl), este biotransformat în continuare la derivatul corespondent al glutaminei la maimuţă419.

Câţiva alţi aminoacizi sunt implicaţi în conjugarea acizilor carboxilici, dar aceste reacţii apar doar ocazional şi par a fi foarte dependente de substrat şi de specie.409,420 Ornitina (la păsări), acid aspartic şi serină (la şobolani), alanină (la şoarece şi hamster), taurină (H2SO şi H2NCH)2 CH2 (la liliecii africani) se numără printre aceşti aminoacizi.420

GSH sau conjugaţi de acid mercapturic

Conjugarea GSH este o cale importantă pentru detoxifierea compuşilor electrofili reactivi chimic.421-428 Acum este general acceptat faptul că speciile electrofile reactive îşi manifestă toxicitatea (de ex., necroza tisulară, carcinogenitatea, mutagenitatea, teratogenitatea) prin combinarea covalentă cu grupele nucleofile prezente în proteinele de droguri nucleofile vitale,4429 celulare grave. toxicităţile pot fi explicate şi prin prisma interacţiunii covalente a intermediarilor electrofili generaţi metabolic cu nucleofilii celulari.5,6 GSH protejează constituenţii celulari vitali împotriva speciilor reactive chimic în virtutea grupării sale nucleofile SH. Gruparea SH reacţionează cu compuşii deficienţi de electroni pentru a forma aducti GSH substituiţi cu S (Fig. 3.15).421-428.

GSH este o tripeptidă (y-glutamil-cisteinilglicină) găsită în majoritatea ţesuturilor. Xenobioticele conjugate cu GSH, de obicei, nu sunt excretate ca atare, dar suferă o biotransformare ulterioară pentru a da produse N-acetilcisteină S-substituită numiţi acizi mercapturici. restul de cisteină S-substituită. Formarea conjugaţilor GSH şi conversia lor în derivaţi de acid mercapturic sunt prezentate în Figura 3.15.

Conjugarea unui spectru larg de substraturi cu GSH este catalizată de o familie de enzime citoplasmatice cunoscute sub numele de GSH S-transferaze.75 Aceste enzime se găsesc în majoritatea ţesuturilor, în special în ficat şi rinichi. Degradarea conjugaţilor GSH la acizi mercapturici este efectuată în principal de enzimele microzomale renale şi hepatice (Fig. 3.15).76 Spre deosebire de alte reacţii de fază II conjugativă, conjugarea GSH nu necesită formarea iniţială a unei coenzime sau a unui substrat activat. Reactivitatea inerentă a GSH-ului nucleofil faţă de un substrat electrofil oferă de obicei o forţă motrice suficientă. Substraturile susceptibile la conjugarea GSH sunt destul de variate şi cuprind multe clase diferite de compuşi din punct de vedere chimic. O condiţie prealabilă majoră este ca substratul să fie suficient de electrofil. Compuşii care reacţionează cu GSH fac acest lucru prin două mecanisme generale: (a) deplasare nucleofilă la un carbon sau heteroatom cu

deficit de electroni sau (b) adăugare nucleofilă la o legătură dublă cu deficit de electroni.421-423.

Multe halogenuri alifatice şi arilalchil (Cl, Br, I), sulfaţi (OSO3-), sulfonaţi (OSO2R), nitraţi (NO2) şi organofosfaţi (OP[OR]2) posedă atomi de carbon cu deficit de electroni care reacţionează cu GSH (prin deplasare nucleofilă alifatică) pentru a forma GSH, după cum se arată:

+ 3 -5

GSH^CH2X-£^ GS —CH2 + HX

R R

R = alchil, arii, benzilic, alilic

X = Br, CI, I, OSO3-, OSO2R, OPO(OR)2

COOH

Substrat electrofil

Aduct sau conjugat de glutation

Glutation

S-transferaza (solubilă)

y-glutamil

Transpeptidaza (microzomală)

/ Aminoacid (AA)

y-Glutamil AA

C

ch3 \

NH

Acetil

CoASH CoA

nh2

Glicina

nh2

N-acetilază
(microzomal)

O' OH

Cisteinil
glicinaza
(microzomală)

CH2

PE ^COOH
H

Derivat de cisteină
S-substituit

Figura 3.15 • Formarea conjugatelor GSH de xenobiotice sau metaboliți electrofile (E) și conversia lor în acizi mercapturici.

Centrul de carbon devine electrofil ca urmare a grupării de atragere de electroni (de exemplu, halogenură, sulfat, fosfat) atașată la acesta. Deplasarea nucleofilă este adesea facilitată atunci când atomul de carbon este benzilic sau alilic sau când X este o grupare scindabilă bună (de exemplu, halogenură, sulfat). Multe substanţe chimice industriale, cum ar fi clorura de benzii ($C_6H_5CH_2Cl$), clorura de alil ($CH_2=CHCH_2Cl$) şi iodura de metil, sunt

cunoscut a fi toxic şi cancerigen. Reactivitatea acestor trei halogenuri față de conjugarea GSH în sistemele de mamifere este demonstrată prin formarea derivaților corespunzători ai acidului mercapturic.424-428 Insecticidele organofosfatice, cum ar fi metil parationul, sunt detoxificate prin două căi diferite de GSH.430,431 Calea „a" implică substituție nucleofilică și alifatică alifatică.

Difenhidramină Difenilmetoxiacetic

Acid

tation. Calea „b" implică substituția nucleofilă aromatică și produce 5-p-nitrofenilglutation. Reacţiile de substituţie nucleofilă aromatică sau heteroaromatică cu GSH apar numai atunci când inelul devine suficient de electrodeficient prin prezența unuia sau mai multor substituenţi puternic atrăgători de electroni (de exemplu, NO_2, CI). De exemplu, 2,4-dicloronitrobenzenul este susceptibil la substituția nucleofilă cu GSH, în timp ce clorobenzenul nu este.432

Metabolismul medicamentului imunosupresor azatioprină (Imuran) în 1-metil-4-nitro-5-(5-glutationil)imidazol și 6-mercaptopurină este un exemplu de substituție nucleofilă heteroaromatică care implică GSH. activitate imunosupresoare.436

Conjugat de glutamină

Oxizii de arenă şi epoxizii alifatici (sau oxiranii) reprezintă o clasă foarte importantă de substraturi care sunt conjugate şi detoxificate de GSH.437 Inelul cu trei membri care conţine oxigen din aceşti compuşi este foarte tensionat şi, prin urmare, reactiv faţă de scindarea inelului de către nucleofili (de exemplu, GSH sau grupări nucleofilice prezente, H2O).

Capitolul 3 #

macromolecule). După cum sa discutat anterior, oxizii şi epoxizii de arenă sunt produşi intermediari formaţi din oxidarea CYP a compuşilor aromatici (arene) şi, respectiv, olefinelor. Dacă oxizii reactivi de arenă (de exemplu, benzo[«]piren-4,5-oxid, 4-bromobenzen oxid) şi epoxizii alifatici (de exemplu, oxidul de stiren) nu sunt „neutralizaţi" sau detoxificaţi de GSH S-transferaza, epoxid hidrază sau alte căi macromoleculare covalente, biocelulare şi în cele din urmă provoacă macromolecule grave şi covalente. citotoxicitate şi carcinogenitate. Izolarea GSH sau aductilor de acid mercapturic din benzo[a]piren, bromobenzen şi stiren demonstrează în mod clar importanţa GSH în reacţia cu metaboliţii epoxidi reactivi generaţi din aceşti compuşi.

Conjugarea GSH care implică substituţia la heteroatomi, cum ar fi oxigenul, este observată adesea cu nitraţi organici. De exemplu, nitroglicerina (Nitrostat) şi dinitratul de izosorbid (Isordil) sunt metabolizate printr-o cale care implică o reacţie iniţială de conjugare a GSH. Produşii conjugaţi GSH, totuşi, nu sunt metabolizaţi în acizi mercapturici, ci sunt transformaţi enzimatic în derivaţii corespunzători de alcool şi glutation disulfură (GSSG).438

Adăugarea nucleofilă de GSH la legăturile duble carbon-carbon cu deficit de electroni are loc în principal în compuşii cu legături duble a,j6-nesaturate. În cele mai multe cazuri, legătura dublă este transformată în deficit de electroni prin rezonanţă sau conjugare cu o grupare carbonil (cetonă sau aldehidă), ester, nitril sau altele. Un astfel de sisteme,^-nesaturate suferă aşa-numitele reacţii de adiţie Michael cu GSH pentru a produce aductul GSH corespunzător.421-428 De exemplu, la şobolani şi câini, agentul diuretic acidul etacrinic (Edecrin) reacţionează cu GSH pentru a forma GSH corespunzător sau derivaţi ai acidului mercapturic.439. Mulţi agenţi steroidieni cu fragmente carbonil nesaturate, cum ar fi prednison şi digitoxigenina, nu au evidenţiat o conjugare semnificativă cu GSH. Factorii sterici, reactivitatea scăzută a dublei legături şi alţi factori (de exemplu, susceptibilitatea la reducerea metabolică a cetonei sau a legăturii duble C=C) pot explica aceste observaţii.

Ocazional, reacţiile de biotransformare oxidativă metabolică pot genera sisteme a,^-nesaturate reactive chimic care reacţionează cu GSH. De exemplu, oxidarea metabolică a acetaminofenului generează probabil intermediarul reactiv chimic N-acetilimidochinonă. Adăugarea lui Michael de GSH la imidochinonă conduce la derivatul corespunzător al acidului mercapturic atât la animale, cât şi la oameni. Deşi mecanismul exact este neclar, se pare că 2-hidroxiestrogenul este oxidat la o ortochinonă sau un intermediar semichinonic

reactiv chimic care reacţionează cu GSH fie în poziţia electrofilă C-1, fie în poziţia C-4.440,441.

În cele mai multe cazuri, conjugarea GSH este privită ca o cale de detoxifiere care protejează macromoleculele celulare, cum ar fi proteinele şi ADN-ul, împotriva electrofililor dăunători. În câteva cazuri, conjugarea GSH a fost implicată în cauzarea toxicităţii. Adesea, acest lucru se datorează faptului că conjugaţii GSH sunt ei înşişi electrofili (de exemplu, dihaloetanii vicinali) sau dau naştere la intermediari metabolici (de exemplu, metaboliţii cisteinei ai haloalchenelor) care sunt electrofili. gruparea sulfului nucleofil din acest conjugat poate dis-

Modificările metabolice ale medicamentelor şi compuşilor organici înrudiţi 97 plasează gruparea clor pentru a da naştere unui ion episulfoniu inel electrofil cu trei membri. Interacţiunea covalentă a intermediarului episulfoniu cu porţiunea guanozină a ADN-ului poate contribui la efectele mutagene şi carcinogene observate pentru 1,2-dicloroetan.425-427 Conversia metabolică a conjugaţilor GSH în metaboliţi reactivi ai cisteinei este responsabilă de nefrotoxicitatea asociată cu unele căi de activare a halogenelor4 şi alcanelor. implică y-glutamil transpeptidaza şi conjugatul cisteină jB-liaza, două enzime care aparent vizează conjugaţii către rinichi.

Acetilarea

Acetilarea constituie o cale metabolică importantă pentru medicamentele care conţin grupări amino primare.408,442,443 Aceasta include amine aromatice primare (ArNH2), sulfonamide (H2NC6H4SO2NHR), hidrazine (—NHNH2), hidrazide (—CONHNH2) şi amine alifatice primare. Derivaţii amidici formaţi din acetilarea acestor funcţionalităţi amino sunt în general inactivi şi netoxici. Deoarece solubilitatea în apă nu este îmbunătăţită foarte mult prin N-acetilare, se pare că funcţia principală a acetilării este de a opri activitatea farmacologică şi detoxifiere. Câteva rapoarte indică, totuşi, că metaboliţii acetilaţi pot fi la fel de activi ca (de exemplu, N-acetilprocainamida) 444,445 sau mai toxici decât (de exemplu, N-acetylisoniazid) 446,447 compuşii lor părinţi corespunzători.

Gruparea acetil utilizată în N-acetilarea xenobioticelor este furnizată de acetil-CoA.408 Transferul grupării acetil de la acest cofactor la substratul amino acceptant este realizat de N-acetiltransferazele solubile prezente în celulele reticuloendoteliale hepatice. Alte ţesuturi extrahepatice, cum ar fi plămânul, splina, mucoasa gastrică, celulele roşii din sânge şi limfocitele, prezintă, de asemenea, capacitatea de acetilare. Enzimele N-acetiltransferazei prezintă o specificitate largă de substrat şi catalizează acetilarea mai multor medicamente şi xenobiotice (Fig. 3.16).442,443 Compuşi aromatici cu o grupă amino primară, cum ar fi anilina,408 acid p-aminobenzoic,448,449 acid p-aminozalicilic,418 procainamidă. (Pronestyl), 444,445,448,449 şi dapsona (Avlosulfon),450 sunt în mod special susceptibile la N-acetilare. Metaboliţii aminei aromatici care rezultă din reducerea compuşilor arii nitro sunt, de asemenea, N-acetilaţi. De exemplu, clonazepamul anticonvulsivant (Klonopin) suferă nitro-reducere la metabolitul său de 7 amino, care la rândul său este N-acetilat.315 Un alt analog benzodiazepam înrudit, nitrazepamul, urmează o cale similară.316

Metabolizarea mai multor sulfonamide, cum ar fi sulfanilamida,451 sulfametoxazol (Gantanol),452 sulfisoxazol (Gantrisin),452 sulfapiridin453 (metabolit principal din reducerea azo a sulfasalazinei, Azulfidina) şi sulfametazina408 are loc în principal în poziţia N-azină408. Cu sulfanilamidă, acetilarea are loc şi la poziţia sulfamido N-1.451 Metaboliţii N-acetilaţi ai sulfonamidelor tind să fie mai puţin solubili în apă decât compuşii lor de bază şi au potenţialul de a cristaliza în tubii renali (cristalurie), provocând astfel leziuni renale. Frecvenţa cristaluriei şi a toxicităţii renale este deosebit de mare în cazul derivaţilor de sulfonamide mai vechi, cum ar fi sulfatiazolul.

(textul continuă la pagina 101)

ch2ono2

|—| IlllimJ.

o2n—och2 pe°2

HNO2

ch2ono2

GSH GSSG

ch2ono2

GS—OCH2°N°2

/ ono2 hoch2 2

HSG

Nitroglicerina

Izosorbid

o-

— 0 = 0—C

C—0 = 0 —

GSH

Mihai

Plus

—c—c=c

SG

c—c—c— IH

SG

«-^-Nesaturat

Sistem

Acid etacrinic
(notați «,/?-
part cetona nesaturată)

Aduct de glutation al acidului etacrinic

Prednison

Digitoxigenina

Acetaminofen

N-acetilimidochinonă

Derivat de acid mercapturic

SG

SG

Metabolitul 7-acetamido
sau

Metabolit /V-acetilat

Nomenclatura sulfonamidelor

Sulfanilamidă R = H

Sulfisoxazol R =

Sulfametazină R =

CH3

Sulfapiridină R =

Figura 3.16 • Exemple de diferite tipuri de compuşi supuse ^-acetilării. Săgeţile indică locurile de ^-acetilare.

Hidralazină /V-acetilhidralazină 3-metil-s-triazolo-

[3,4-a] ftalazină

Izoniazidă A/-Acetilisoniazidă Acetilhidrazină Acid izonicotinic

N-oxidare

Citocromul P-450

Mediat

Leziuni hepatice < Covalente

Legare

Intermediari reactivi
eventual, 0 0

II II

ch3c+,ch3c •

Biotransformarea hidrazinei şi a derivaţilor de hidrazidă are loc şi prin acetilare. Hidralazina antihipertensivă (Apresoline)454,455 şi fenelzina inhibitoare de MAO (Nardil)456 sunt doi compuşi reprezentativi ai hidrazinei care sunt metabolizaţi prin această cale. Derivatul N-acetil al hidralazinei format iniţial este instabil şi se ciclizează intramolecular pentru a forma 3-metil-s-triazolo[3,4-a]ftalazină ca principal metabolit izolat al hidralazinei la om.454,455 Medicamentul antituberculos este izoniazidă sau izonicotinic hidrozidă extensiv (acidul izonicotinic) N-acetylisoniazid.446.447

De asemenea, a fost raportată acetilarea unor amine alifatice primare, cum ar fi histamina, 457 mescalina, 208, 209 şi metabolitul bis-N-demetilat al a(—)-metadol458-460. În

comparaţie cu procesele de dezaminare oxidativă, N-acetilarea este doar o cale minoră în metabolismul acestei clase de compuşi.

Modelul de acetilare a mai multor medicamente (de exemplu, izoniazidă, hidralazina, procainamidă) în populaţia umană prezintă un caracter bimodal în care medicamentul este conjugat fie rapid, fie lent cu acetil-CoA.461,462 Acest fenomen este denumit polimorfism de acetilare. Indivizii sunt clasificaţi ca având fenotipuri acetilatoare fie lente, fie rapide. Această variaţie a capacităţii de acetilare este genetică şi este cauzată în principal de diferenţele în activitatea N-acetiltransferazei. Proporţia acetilatorilor rapidi şi lenţi variază foarte mult între diferitele grupuri etnice din întreaga lume. În mod ciudat, o proporţie mare de eschimoşi şi asiatici sunt acetilatori rapidi, în timp ce egiptenii şi unele grupuri din Europa de Vest sunt în principal acetilatori lenţi.462 Alte populaţii sunt intermediare între aceste două extreme. Din cauza distribuţiei bimodale a populaţiei umane în acetilatori rapidi şi lenţi, pare să existe o variaţie individuală semnificativă în răspunsurile terapeutice şi toxicologice la medicamentele care prezintă polimorfism de acetilare.408,461,462.

Medicamentul antituberculos izoniazida ilustrează multe dintre aceste puncte. Timpul de înjumătăţire plasmatică al izoniazidei în acetilatorii rapidi variază de la 45 la 80 de minute; la acetilatorii lenţi, timpul de înjumătăţire este de aproximativ 140 până la 200 de minute.463 Astfel, pentru un regim de doză fixă dat, acetilatorii lenţi tind să acumuleze concentraţii plasmatice mai mari de izoniazidă decât o fac acetilatorii rapidi. Concentraţiile mai mari de izoniazidă pot explica răspunsul terapeutic mai mare (adică, rata de vindecare mai mare) în rândul acetilatorilor lenţi, dar probabil că ele explică şi incidenţa mai mare a efectelor adverse (de exemplu, nevrita periferică şi sindromul lupus eritematos sistemic indus de medicamente) observate la acetilatorii lenţi462. implicând metabolismul medicamentelor. De exemplu, toxicitatea fenitoinei asociată cu utilizarea concomitentă cu izoniazida pare să fie mai răspândită la acetilatorii lenţi decât la acetilatorii rapidi.464 Isoniazida inhibă metabolismul fenitoinei, ducând astfel la o acumulare de niveluri plasmatice ridicate şi toxice de fenitoină.

Interesant este că pacienţii care sunt acetilatori rapidi par să aibă mai multe şanse de a dezvolta hepatită asociată cu izoniazidă.446,447 Această toxicitate hepatică apare probabil din hidroliza iniţială a metabolitului N-acetilat N-acetilisononiazidă la acetilhidrazină. Ultimul metabolit este transformat în continuare (de către sistemele enzimatice CYP) în intermediari de acilare reactivi chimic care se leagă covalent de ţesutul hepatic, provocând necroză. Studiile patologice şi biochimice la animale de experiment par să susţină această ipoteză. Prin urmare, acetilatorii rapidi prezintă un risc mai mare de a suferi leziuni hepatice în virtutea producerii mai multor acetilhidrazină.

Tendinţa medicamentelor precum hidralazina şi procainamida de a provoca sindromul lupus eritematos şi de a provoca formarea de anticorpi antinucleari (ANA) pare legată de fenotipul acetilatorului, cu o prevalenţă mai mare la acetilatorii lenţi465,466. Interesant este faptul că metabolitul N-acetilat al procainamidei este un agent antiaritmic la fel de activ ca şi medicamentul părinte444,445 şi are un timp de înjumătăţire de două ori mai lung la

om.467 Aceste constatări indică faptul că N-acetilprocainamida poate fi o alternativă promiţătoare la procainamidă ca agent antiaritmic cu potenţial lupus inductor mai mic.

Metilarea

Reacţiile de metilare joacă un rol important în biosinteza multor compuşi endogeni (de exemplu, epinefrina şi melatonina) şi în inactivarea a numeroase amine biogene active fiziologic (de exemplu, norepinefrina, dopamina, serotonina şi histamina). Metilarea, în general, nu conduce la metaboliţi polari sau solubili în apă, cu excepţia cazului în care creează un derivat de amoniu cuaternar. Majoritatea produselor metilate tind să fie inactive din punct de vedere farmacologic, deşi există câteva excepţii.

Coenzima implicată în reacţiile de metilare este S-adenosilmetionina (SAM). Transferul grupării metil activate de la această coenzimă la substratul acceptor este catalizat de diverse metiltransferaze citoplasmatice şi microzomale (Fig. 3.17).468,469 Metiltransferazele de o importanţă deosebită în metabolismul compuşilor străini includ catecol-O-metiltransferaza (COMT), transferul N-metiltransferazei şi nemetiltransferazele nespecifice. S-metiltransferaze.358 Una dintre aceste enzime, COMT, ar trebui să fie familiară, deoarece efectuează O-metilarea unor neurotransmiţători atât de importanţi precum norepinefrina şi dopamina şi astfel le încetează activitatea. Pe lângă faptul că este prezent în nervii centrali şi periferici, COMT este distribuit pe scară largă în alte ţesuturi de mamifere, în special în ficat şi rinichi. Celelalte metiltransferaze menţionate sunt localizate în principal în ficat, rinichi sau plămâni. Transferazele care metilează în mod specific histamina, serotonina şi epinefrina nu sunt de obicei implicate în metabolismul xenobioticelor.468

Compuşii străini care suferă metilare includ catecoli, fenoli, amine şi compuşi N-heterociclici şi tiolici. Catecolul şi medicamentele asemănătoare catecolaminelor sunt metabolizate de COMT în produse catecol monometilate inactive. Exemple de medicamente care suferă o o-metilare semnificativă de către COMT la oameni includ antihipertensiv (S)(—)a-metildopa (Aldomet),470,471 agentul antiparkinsonism (5)(—)-dopa (Levodopa),472 izoproterenol (Isuprel),473 şi dobuxtaminele similare474. între aceste medicamente şi catecolaminele endogene precum norepinefrina şi dopamina. În cele patru medicamente de mai sus, COMT O-metilează selectiv numai OH fenolic la C-3. Bismetilarea nu are loc. Metaboliţi catecol proveniţi din hidroxilarea aromatică a fenolilor (de exemplu, 2-hidroxilarea 17^-etinilestradiolului)54,55 şi din calea dihidrodiol-catecolului aren oxidului (vezi secţiunea despre oxidarea fragmentelor aromatice, de exemplu, metabolitul catecol al fenitoinei, de asemenea, sub o475metilare) Substraturile supuse O-metilării de către COMT trebuie să conţină o grupare 1,2-dihidroxi aromatică (adică grupa catecol). Derivaţii de rezorcinol (1,3-dihidroxibenzen) sau ^-hidrochinonă (1,4-dihidroxibenzen) nu sunt substraturi pentru COMT. Acest lucru explică de ce izoproterenolul suferă o o-metilare extinsă473, dar terbutalina (care conţine o porţiune de resorcinol) nu.396.

Ocazional, s-a raportat că fenolii suferă o-metilare, dar numai într-o măsură minoră.468 Unul interesant

Metionin Adenosil Transferaza

Metil

Transferaze

Figura 3.17 • Conjugarea substraturilor exogene şi endogene (RXH) prin metilare.

S(-)-«-Metildopa S(-)-Dopa Izoproterenol

2-hidroxi-17a-etinilestradiol

OH

Metabolitul catecol
al fenitoinei

terbutalină

(nu este un substrat pentru COMT)

exemplul implică conversia morfinei în derivatul său O-metilat, codeină, la om. Acest metabolit se formează în cantităţi semnificative la subiecţii toleranţi şi poate reprezenta până la 10% din doza de morfină.476

Deşi ^-metilarea aminelor endogene (de exemplu, histamina, norepinefrina) are loc în mod obişnuit, biotransformarea xenobioticelor care conţin azot în metaboliţi N-metilaţi are loc doar într-o măsură limitată. Câteva exemple raportate includ N-metilarea agentului antiviral şi antiparkinsonism amantadinei (Symmetrel) la câini477 şi N-metilarea in vitro a norefedrinei în preparatele de plămân de iepure.468 Are loc şi metilarea atomilor de azot prezenţi în compuşii heterociclici (de exemplu, derivaţii de piridină). De exemplu, azoţii piridinil ai nicotinei187,188 şi acidului nicotinic478 sunt ^-metilaţi pentru a produce produşi de amoniu cuaternar.

Medicamentele care conţin tiol, cum ar fi propiltiouracil,479, 2,3-dimercapto-1-propanol (BAL),480 şi 6-mercaptopurina,481,482 au fost, de asemenea, raportate că suferă de S-metilare.

0 FACTORI CARE AFECTEAZĂ METABOLISMUL MEDICAMENTULUI

Medicamentele şi xenobioticele sunt adesea metabolizate prin mai multe căi diferite de fază I şi faza II pentru a da mai mulţi metaboliţi. Cantitatea relativă a oricărui metabolit particular este determinată de concentraţia şi activitatea enzimei (enzimelor) responsabile de biotransformare. Viteza de metabolizare a unui medicament este deosebit de importantă pentru acţiunea sa farmacologică, precum şi pentru toxicitatea sa. De exemplu, dacă rata de metabolizare a unui medicament este scăzută, aceasta creşte în general intensitatea şi durata acţiunii medicamentului. În plus, reducerea eliminării metabolice poate duce la acumularea de niveluri toxice ale medicamentului. În schimb, o rată crescută a metabolismului scade intensitatea şi durata acţiunii, precum şi eficacitatea medicamentului. Mulţi factori pot afecta metabolismul medicamentelor şi sunt discutaţi în secţiunile următoare. Acestea includ vârsta, specia şi tulpina, factori genetici sau ereditari, sexul, inducţia enzimatică şi inhibiţia enzimatică.32,483-486.

Diferenţele de vârstă

Diferenţele legate de vârstă în metabolismul medicamentelor sunt în general destul de evidente la nou-născut.487,488 La majoritatea animalelor fetale şi nou-născute, enzimele oxidative şi conjugative nedezvoltate sau deficitare sunt responsabile în principal pentru capacitatea metabolică redusă observată. În general, capacitatea de a efectua reacţii metabolice creşte rapid după naştere şi se apropie de nivelul adultului în aproximativ 1 până la 2 luni. O ilustrare a influenţei vârstei asupra metabolismului medicamentelor este observată în durata de acţiune (timpul de somn) a hexobarbitalului la şoarecii nou-născuţi şi adulţi.489 Când i se administrează o doză de 10 mg/kg greutate corporală, şoarecele nou-născut doarme mai mult de 6 ore. În schimb, şoarecele adult doarme mai puţin de 5 minute când i se administrează aceeaşi doză.

La om, capacităţile oxidative şi conjugative (de exemplu, glucuronidare) ale nou-născuţilor sunt, de asemenea, scăzute în comparaţie cu cele ale adulţilor. De exemplu, metabolismul oxidativ (CYP) al tolbutamidei pare a fi semnificativ mai scăzut la nou-născuţi.490 În comparaţie cu timpul de înjumătăţire plasmatică de 8 ore la adulţi, timpul de înjumătăţire plasmatică al tolbutamidei la sugari este mai mare de 40 de ore. După cum sa discutat anterior, sugarii posedă o capacitate slabă de glucuronidare din cauza deficienţei activităţii glucuroniltransferazei. Incapacitatea sugarilor de a conjuga cloramfenicolul cu acidul glucuronic pare să fie responsabilă pentru acumularea nivelurilor toxice ale acestui antibiotic, rezultând aşa-numitul sindrom al bebeluşului gri.388 În mod similar, hiperbilirubinemia neonatală (sau kernicterus) rezultă din incapacitatea nou-născuţilor de a glucuronidat bilirubina.

Efectul bătrâneţii asupra metabolismului medicamentelor nu a fost la fel de bine studiat. Există unele dovezi la animale şi la oameni că metabolismul medicamentelor se diminuează odată cu înaintarea în vârstă.491,492 O mare parte din dovezi, totuşi, se bazează pe timpii de înjumătăţire plasmatică prelungit ale medicamentelor care sunt metabolizate total sau în principal de enzimele microzomale hepatice (de exemplu, antipirină, fenobarbital, acetaminofen). În evaluarea efectului vârstei asupra metabolismului medicamentelor, trebuie să se facă diferenţa între pierderea „normală" a activităţii enzimatice odată cu îmbătrânirea şi efectul unui ficat bolnav de hepatită, ciroză etc., plus scăderea funcţiei renale, deoarece o mare parte din produsele de conjugare solubile în apă sunt excretate în ficat.

Diferenţele de specii şi tulpini

Metabolismul multor medicamente şi compuşi străini este adesea dependent de specie. Diferite specii de animale pot biotransforma un anumit xenobiotic prin căi metabolice similare sau semnificativ diferite. Chiar şi în cadrul aceleiaşi specii, variaţiile individuale (diferenţele de tulpină) pot duce la diferenţe semnificative într-o cale metabolică specifică.493,494 Aceasta este o problemă atunci când un nou medicament este în curs de dezvoltare. O nouă aplicare a medicamentului necesită ca dezvoltatorul să ţină cont de produs pe măsură ce acesta se deplasează de la locul de administrare până la eliminarea finală din organism. Este destul de dificil să găseşti modele animale adecvate pentru o boală. Este şi mai greu de găsit modele animale care imită metabolismul uman al medicamentelor.

Variaţia speciilor a fost observată în multe reacţii de biotransformare oxidativă. De exemplu, metabolismul amfetaminei are loc prin două căi principale: dezaminarea oxidativă sau hidroxilarea aromatică. La om, iepure şi cobai, dezaminarea oxidativă pare a fi calea predominantă; la şobolan, hidroxilarea aromatică pare a fi calea cea mai importantă.495 Fenitoina este un alt medicament care prezintă diferenţe marcate ale speciilor în metabolism. La om, fenitoina suferă oxidare aromatică pentru a produce în principal (5)(-)-p-hidroxifenitoină; la câine, oxidarea are loc pentru a da în principal (Ă)(+)-m-hidroxifenitoină.496 Există o diferenţă dramatică nu numai în poziţia (adică, meta sau para) de hidroxilare aromatică, ci şi în care dintre cele două inele fenil (la C-5 ale fenitoinei) suferă oxidarea aromatică.

Au fost observate şi diferenţe de specii în multe reacţii de conjugare. Adesea, aceste diferenţe sunt cauzate de prezenţa sau absenţa enzimelor transferaze implicate în procesul conjugativ. De exemplu, pisicile nu au enzime glucuroniltransferaze şi, prin urmare, au tendinţa de a conjuga xenobioticele fenolice prin sulfatare în schimb.497 La porci, situaţia este inversă: porcii nu sunt capabili să conjugă fenolii cu sulfat (din cauza lipsei enzimelor sulfotransferaze), dar par să aibă o bună capacitate de conjugare a acidului glucuronidaz497. cu aminoacizi (de exemplu, glicină, glutamina) depinde de specia animală precum şi de substrat. De exemplu, conjugarea cu glicină este o cale comună de conjugare pentru acidul benzoic la multe animale. La anumite păsări (de exemplu, raţă, gâscă, curcan), totuşi, glicină

este înlocuit cu aminoacidul ornitină.498 Acidul fenilacetic este un substrat atât pentru conjugarea glicinei cât şi a glutaminei la om şi la alte primate. Cu toate acestea, nonprimatele, cum ar fi iepurele şi şobolanul, excretă acid fenilacetic doar ca conjugat de glicină.499 Metabolismul antisepticului urinar, fenazopiridinea (Pyridium) depinde puternic de animal. Legătura diazo rămâne intactă în peste jumătate dintre metaboliţi la om, în timp ce 40% dintre metaboliţii din cobai rezultă din scindarea acestuia. Modelul produsului metabolic la om sau la cobai nu se corelează cu cel al şobolanului sau al şoarecelui (Fig. 3.18).500

Există diferenţe de tulpină în metabolismul medicamentelor, în special la şoarecii şi iepurii consangvini. Aceste diferenţe sunt cauzate aparent de variaţiile genetice ale cantităţii de enzime metabolizante prezente între diferitele tulpini. De exemplu, studiile in vitro indică faptul că microzomii de ficat de iepure de coadă de bumbac metabolizează hexobarbitalul de aproximativ 10 ori mai repede decât microzomii de ficat de iepure din Noua Zeelandă.501 Diferenţele interindividuale în metabolismul medicamentelor la om sunt luate în considerare în secţiunea care urmează.

Factori ereditari sau genetici

La om există diferenţe individuale marcate în metabolismul mai multor medicamente.463 Mulţi dintre aceşti factori genetici sau ereditari sunt responsabili pentru diferenţele mari observate în rata de metabolizare a acestor medicamente. Exemplul citat frecvent de biotransformare a agentului antituberculos izoniazidă este discutat anterior sub acilare. Factorii genetici par, de asemenea, să influenţeze rata de oxidare a medicamentelor, cum ar fi fenitoina, fenilbutazona, dicumarolul şi nortriptilina. cu toate acestea, aceste diferenţe nu par să fie distribuite bimodal, ca în acetilare. În general, persoanele care tind să oxideze rapid un medicament sunt, de asemenea, probabil să oxideze rapid alte medicamente. Numeroase studii la gemeni (identici şi fraterni) şi în familii indică faptul că oxidarea acestor medicamente este sub control genetic.503

Mulţi pacienţi declară că nu răspund la codeină şi analogi ai codeinei. Acum se realizează că izoenzima lor CYP2D6 nu o-demetilează cu uşurinţă codeina pentru a forma morfină. Acest polimorfism genetic este observat la aproximativ 8% dintre caucazieni, 4% dintre afro-americani şi mai puţin de 1% dintre asiatici.504 Polimorfismul genetic cu izoenzimele CYP este bine documentat, aşa cum demonstrează numeroasele exemple din acest capitol. Există dovezi limitate de polimorfism care implică MAO-A şi MAO-B. Dezechilibrele chimice observate la unele boli psihice pot fi cauza.206

Diferenţele de sex

Rata metabolismului xenobioticelor variază, de asemenea, în funcţie de sex la unele specii de animale. Se observă o diferenţă marcată între şobolanii femele şi masculi. Şobolanii masculi adulţi metabolizează mai mulţi compuşi străini într-un ritm mult mai rapid decât şobolanii femele (de exemplu, A-demetilarea aminopirinei, oxidarea hexobarbitalului, glucuronidarea o-aminofenolului). Aparent, această diferenţă de sex depinde şi de substrat,

deoarece unele xenobiotice sunt metabolizate în acelaşi ritm atât la şobolani femele, cât şi la masculi. Diferenţele de oxidare microzomală sunt sub controlul hormonilor sexuali, în special androgeni; acţiunea anabolică a androgenilor pare să crească metabolismul.505

Diferenţele de sex în metabolismul medicamentelor par să fie dependente de specie. Iepurii şi şoarecii, de exemplu, nu prezintă o diferenţă semnificativă de sex în metabolismul medicamentelor.505 La oameni, au existat câteva rapoarte despre diferenţe de sex în metabolism. De exemplu, nicotina şi aspirina par să fie metabolizate diferit la femei şi la bărbaţi.506,507 Pe de altă parte, diferenţele de gen pot deveni semnificative în ceea ce priveşte interacţiunile medicament-medicament bazate pe metabolismul medicamentului. Pentru femei, accentul se pune pe medicamentele utilizate pentru contracepţie. Reţineţi în tabelul 3.4 că antibioticul rifampin, un inductor al CYP3A4, poate scurta timpul de înjumătăţire al contraceptivelor orale.

Inducţia enzimatică

Activitatea enzimelor microzomale hepatice, cum ar fi sistemul de oxidază cu funcţie mixtă CYP, poate fi crescută semnificativ prin expunerea la diverse medicamente, pesticide, hidrocarburi aromatice policiclice şi xenobiotice de mediu. Procesul prin care activitatea acestor enzime de metabolizare a medicamentelor este crescută se numeşte inducţie enzimatică50-51. Activitatea crescută este cauzată aparent de o cantitate crescută de enzimă nou sintetizată. Inducerea enzimatică creşte adesea rata metabolismului medicamentului şi scade durata de acţiune a medicamentului. (A se vedea tabelul 3.4 pentru o listă a interacţiunilor medicament-medicament semnificative clinic bazate pe un medicament care induce metabolismul unui al doilea medicament.)

Agenţii inductori pot creşte rata metabolismului propriu, precum şi pe cea a altor medicamente neînrudite sau compuşi străini (Tabelul 3.4).32 Administrarea concomitentă a două sau mai multe medicamente poate duce adesea la interacţiuni medicamentoase grave ca urmare a inducţiei enzimatice. De exemplu, apare o interacţiune medicamentoasă critică clinic cu fenobarbital şi warfarina.512 Inducerea enzimelor microzomale de către fenobarbital creşte metabolismul warfarinei şi, în consecinţă, scade semnificativ efectul anticoagulant. Prin urmare, dacă un pacient primeşte tratament anticoagulant cu warfarină şi începe să ia fenobarbital, trebuie acordată o atenţie deosebită reajustării dozei de warfarină. Reajustarea dozei este, de asemenea, necesară dacă un pacient care primeşte atât terapie cu warfarină, cât şi fenobarbital încetează brusc să ia barbituric. Ineficacitatea contraceptivelor orale la femeile care urmează terapie concomitentă cu fenobarbital sau rifampină a fost atribuită metabolismului îmbunătăţit al estrogenilor (de exemplu, 17^-etinilestradiol) cauzat de inducerea fenobarbital513 şi rifampin514.

De asemenea, inductorii enzimelor microzomale pot îmbunătăţi metabolismul compuşilor endogeni, cum ar fi hormonii steroizi şi bilirubina. De exemplu, fenobarbitalul poate creşte metabolismul cortizolului, testosteronului, vitaminei D şi bilirubinei la om.508,509 Metabolismul îmbunătăţit al vitaminei D3 indus de fenobarbital şi fenitoină pare să fie responsabil pentru osteomalacia observată la pacienţii aflaţi în terapie de lungă durată cu

aceste două medicamente anticonvulsivante, care induce interesul glufeno-transferă. enzime, crescând astfel conjugarea bilirubinei cu acidul glucuronic. Fenobarbitalul a fost folosit ocazional pentru tratarea hiperbilirubinemiei la nou-născuți.516

În plus față de medicamente, alte substanțe chimice, cum ar fi hidrocarburile aromatice policiclice (de exemplu, benzo[a]piren, 3-metil-colantren) și poluanții de mediu (de exemplu, pesticide, PCB, TCDD), pot induce anumite căi oxidative și, prin urmare, pot modifica răspunsul la medicamente. cum ar fi benzo[a]pirenul, care sunt inductori puternici ai enzimelor microzomale CYP. Această inducție crește oxidarea unor medicamente la fumători. De exemplu, teofilina este metabolizată mai rapid la fumători decât la nefumători. Această diferență se reflectă în diferența marcată a timpului de înjumătățire plasmatică al teofilinei între fumători (t1/2 4,1 ore) și nefumători (t1/2 7,2 ore).517 Alte medicamente, cum ar fi fenacetina, pentazocina și propoxifenul, se raportează, de asemenea, că sunt supuse unui metabolism mai rapid la fumători decât la nefumători52018.

Expunerea profesională și accidentală la pesticide și insecticide clorurate poate, de asemenea, stimula metabolismul medicamentelor. De exemplu, timpul de înjumătățire al antipirinei la lucrătorii expuși profesional la insecticidele lindan și diclorodifeniltricloretan (DDT) este semnificativ mai scurt (7,7 față de 11,7 ore) decât la subiecții de control. a warfarinei.522

După cum sa discutat anterior în acest capitol, au fost demonstrate forme multiple (izozime) de CYP.31,40-42 Multe substanțe chimice induc selectiv una sau mai multe forme distincte de CYP31 (vezi Tabelul 3.4). Deosebit de importantă este inducerea enzimelor CYP implicate în oxidarea medicamentelor la intermediari reactivi. De exemplu, oxidarea acetaminofenului la un metabolit reactiv de imidochinonă pare să fie efectuată de o formă de CYP inductabilă de fenobarbital la șobolani și șoareci. Numeroase studii la aceste două animale indică faptul că pretratamentul cu fenobarbital crește hepatotoxicitatea in vivo și legarea covalentă, precum și crește formarea de metabolit reactiv în amestecurile de incubare microzomală.243-245,248 Inducerea citocromului P448 este de îngrijorare toxicologică deoarece această enzimă particulară este implicată în metabolismul interactiv hidrocarcinoc și reactiv al policiclic aromatic. În consecință, bioactivarea metabolică a benzo[a]pirenului la intermediarul său diol epoxid carcinogen final este efectuată de citocromul P448 (vezi secțiunea despre oxidarea aromatică pentru calea de bioactivare a benzo[a]pirenului la epoxidul său diol, se pare că crește enzimele în creștere).523 toxicitatea unor xenobiotice prin creșterea ratei de formare a metaboliților reactivi.

Inhibarea enzimatică

Mai multe medicamente, alte xenobiotice, inclusiv grepfrutul și, eventual, alte alimente pot inhiba metabolismul medicamentelor (Tabelul 3.5).32,483-486 Cu metabolismul scăzut, un medicament se acumulează adesea, ceea ce duce la acțiune prelungită a medicamentului și la efecte adverse grave. Inhibarea enzimatică poate apărea prin diverse mecanisme, inclusiv competiția substratului, interferența cu sinteza proteinelor, inactivarea enzimelor de metabolizare a medicamentelor și hepatotoxicitatea care duce la afectarea activității

enzimatice. Unele interacţiuni medicamentoase care rezultă din inhibarea enzimatică au fost raportate la om.524,525 De exemplu, fenilbutazona (limitată la uz veterinar) inhibă stereoselectiv metabolismul enantiomerului mai puternic (S)(—) al warfarinei. Această inhibare poate explica hipoprotrombinemia excesivă (efectul anticoagulant crescut) şi multe cazuri de hemoragie observate la pacienţii cu terapie atât cu warfarină, cât şi cu fenilbutazonă.56 Metabolizarea fenitoinei este inhibată de medicamente precum cloramfenicolul, disulfiramul şi izoniazida, ca rezultat interesant al inhibării enzidei512. izoniazidă pare să apară în principal în acetilatorii lenţi.464 Mai multe medicamente, cum ar fi dicumarol, cloramfeni-

TABELUL 3.5 Interacţiuni potenţiale medicament-grepfruit bazate pe inhibarea CYP 3A4 de către grapefruit

Rezumat din Kehoe, WA: Pharmacist's Letter, 18, septembrie 2002, Document de detaliu #180905.

AUC, aria sub curbă.

col şi fenilbutazona512 inhibă biotransformarea tolbutamidei, ceea ce poate duce la un răspuns hipoglicemic.

Interacţiunea grapefruit-medicament este complexă. Poate fi cauzată de bioflavonoide sau furanocumarine. Principalul bioflavonoid al grapefruitului, naringina, este un inhibitor slab al CYP, dar produsul florei intestinale, naringenina, inhibă CYP3A4. Literatura de specialitate este foarte confuză, deoarece multe dintre studii au fost efectuate in vitro şi nu pot fi întotdeauna fundamentate în condiţii in vivo. În plus, componentele din grapefruit activează şi glicoproteina P, care ar activa pompa de eflux în mucoasa gastrică şi astfel ar interfera cu absorbţia orală a anumitor medicamente. Combinaţia dintre inhibiţia enzimei CYP şi activarea glicoproteinei P poate duce la rezultate neconcludente.526 Recomandarea generală atunci când se suspectează o interacţiune medicamentoasă este ca pacientul să evite grepfrutul şi sucul acestuia.

Factori diverşi care afectează metabolismul medicamentelor32-483"*86

Alţi factori pot influenţa, de asemenea, metabolismul medicamentului. Factorii dietetici, cum ar fi raportul proteine-carbohidraţi, afectează metabolismul câtorva medicamente. Indolii prezenţi în legume precum varza de Bruxelles, varza şi conopida şi hidrocarburile aromatice policiclice prezente în carnea de vită la grătar cu cărbune induc enzimele şi stimulează metabolismul unor medicamente. Vitaminele, mineralele, foamea şi malnutriţia influenţează, de asemenea, metabolismul medicamentelor. În cele din urmă, factorii fiziologici, cum ar fi starea patologică a ficatului (de exemplu, cancerul hepatic, ciroza, hepatita), sarcina, tulburările hormonale (de exemplu, tiroxina, steroizi) şi ritmul circadian, pot afecta semnificativ metabolismul medicamentului.

Aspecte stereochimice ale metabolismului medicamentelor

Multe medicamente (de exemplu, warfarină, propranolol, hexobarbital, glutetimidă, ciclofosfamidă, ketamina şi ibuprofen) sunt adesea administrate sub formă de amestecuri racemice la om. Cei doi enantiomeri prezenţi într-un amestec racemic pot diferi ca activitate farmacologică. De obicei, un enantiomer tinde să fie mult mai activ decât celălalt. De exemplu, enantiomerul (S)(-) al warfarinei este de 5 ori mai puternic ca anticoagulant oral decât enantiomerul (R)(+).527 În unele cazuri, cei doi enantiomeri pot avea activităţi farmacologice total diferite. De exemplu, (+)-a-propoxifen (Darvon) este un analgezic, în timp ce (—)-a-propoxifen (Novrad) este un antitusiv.528 Asemenea diferenţe de activitate între stereoizomeri nu ar trebui să fie surprinzătoare, deoarece Capitolul 2 explică că factorii stereochimici au, în general, o influenţă dramatică asupra modului în care molecula medicamentului ţintă interacţionează cu răspunsul său farmaceutic la receptorul ţintă la elici. În acelaşi mod, interacţiunea preferenţială a unui stereoizomer cu enzimele de metabolizare a medicamentelor poate conduce la anticiparea diferenţelor de metabolism pentru cei doi enantiomeri ai unui amestec racemic. Într-adevăr, enantiomerii individuali ai unui medicament racemic sunt adesea metabolizaţi în rate diferite. De exemplu, studiile la oameni indică faptul că enantiomerul mai puţin activ (+) al propranololului suferă un metabolism mai rapid decât enantiomerul corespunzător (—).529 Hidroxilarea aliică a hexobarbitalului are loc mai rapid cu enantiomerul R(—) la oameni. enzimă sau proces metabolic.291

Enantiomerii individuali ai unui amestec racemic pot fi, de asemenea, metabolizaţi prin diferite căi. De exemplu, la câini, enantiomerul (+) al glutetimidei sedativ-hipnotice (Doriden) este hidroxilat în primul rând la carbonil pentru a produce 4-hidroxi glutetimidă, în timp ce enantiomerul (—) suferă hidroxilarea alifatică a grupului său etil C-2. au fost de asemenea observate warfarina. La om, izomerul mai activ (S)(—) este 7-hidroxilat (hidroxilare aromatică), în timp ce izomerul (R)(+) suferă o reducere ceto pentru a produce în principal alcoolul warfarină (R,S) ca metabolit plasmatic major. este suficient să subliniem punctul.291.531

Procesele de biotransformare a medicamentelor conduc adesea la crearea unui nou centru asimetric în metabolit (adică, produse stereoizomerice sau enantiomerice). Preferenţialul

formarea metabolică a unui produs stereoizomeric se numeşte stereoselectivitate a produsului.191 Astfel, bioreducerea xenobioticelor cetonice, ca regulă generală, produce predominant un alcool stereoizomeric (vezi „Reducerea carbonililor cetonici").116,291 Formarea preferenţială a (S)(-)-hidroxihexamidă din agentul hipoglicemic şi exclusiv hipoglicemic. generarea de 6^-naltrexol din naltrexonă297,298 (a se vedea „Reducerea carbonililor de cetone" pentru structură) sunt două exemple de procese de bioreducere înalt stereoselective la om.

Biotransformările oxidative arată şi stereoselectivitatea produsului. De exemplu, fenitoina conţine două inele fenil în structura sa, ambele dintre care a priori ar trebui să fie susceptibile la hidroxilare aromatică. La om, totuşi, p-hidroxilarea are loc de preferinţă (-90%) la inelul pro-(S)-fenil pentru a da în primul rând (S)(—)-5-(4-hidroxifenil)-5-fenilhidantoina. Deşi celălalt inel fenil este, de asemenea, p-hidroxilat, are loc doar într-o măsură mică (10%).496 S-a raportat că hidroxilarea microzomală a carbonului C-3 al

diazepamului şi desmetildiazepamului (folosind preparate hepatice de şoarece) continuă cu o stereoselectivitate remarcabilă pentru a produce metaboliţi optic activi cu configuraţia 3(S)39 interesanţi. farmacologic activ şi unul dintre ele, oxazepamul, este comercializat ca medicament (Serax). Hidroxilarea alilică a grupării laterale N-butenil a pentazocinei analgezice (Talwin) conduce la doi alcooli posibili (alcooli cis şi trans). La om, şoarece şi maimuţă, pentazocina este metabolizată predominant la metabolitul alcoolului trans, în timp ce şobolanul tinde în primul rând să formeze alcoolul cis.129,130 Stereoselectivitatea produsului observată în această biotransformare implică stereoizomeri geometrici cis şi trans.

Termenul regioselectivitate532 a fost introdus în metabolismul medicamentelor pentru a desemna metabolismul selectiv a două sau mai multe grupări funcţionale similare (de exemplu, OCH3, OH, NO2) sau a doi sau mai mulţi atomi similari care sunt poziţionaţi în regiuni diferite ale unei molecule. De exemplu, dintre cele patru grupări metoxi prezente în papaverină, gruparea 4-OCH3 este O-demetilată regioselectiv la mai multe specii

(de exemplu, şobolan, cobai, iepure şi câine).533 Trimetoprimul (Trimpex, Proloprim) are doi atomi de azot sp2 heterociclici (N1 şi N3) în structura sa. La câini, se pare că oxidarea are loc regioselectiv la N3 pentru a da 3-N-oxidul corespunzător.232 Nitroreducerea grupei 7-nitro în 5,7-dinitroindazol pentru a produce derivatul 7-amino la şoarece şi şobolan are loc cu regioselectivitate mare. după cum este caracterizat de agentul cardiotonic dobutamina (Dobutrex). O-metilarea are loc exclusiv cu gruparea hidroxi fenolică la C-3,474

Metaboliţi activi din punct de vedere farmacologic

Noţiunea tradiţională că metaboliţii medicamentelor sunt inactivi şi nesemnificativi în terapia medicamentoasă s-a schimbat dramatic în ultimii ani. Dovezile tot mai mari indică faptul că multe medicamente sunt biotransformate în metaboliţi activi farmacologic care

contribuie la efectele terapeutice, precum şi la efectele toxice ale compusului de bază. Metaboliţii care s-au dovedit a avea activitate terapeutică semnificativă la om sunt enumeraţi în Tabelul 3.4.2,535. Medicamentul părinte din care este derivat metabolitul şi procesul de biotransformare implicat sunt, de asemenea, indicaţi.

Cât de semnificativ contribuie un metabolit activ la efectele terapeutice sau toxice atribuite medicamentului părinte depinde de activitatea sa relativă şi importanţa cantitativă (de exemplu, concentraţia plasmatică). În plus, este determinant dacă metabolitul se acumulează după administrare repetată (de exemplu, desmetildiazepam la pacienţii geriatrici) sau la pacienţii cu insuficienţă renală.

Din punct de vedere clinic, metaboliţii activi sunt deosebit de importanţi la pacienţii cu funcţie renală scăzută. Dacă excreţia renală este calea principală de eliminare a metabolitului activ, atunci acumularea este probabil să apară la pacienţii cu insuficienţă renală. În special în cazul medicamentelor precum procainamida, clofibratul şi digitoxina, trebuie avută prudenţă în tratarea pacienţilor cu insuficienţă renală.2,413 Multe dintre efectele toxice observate pentru aceste medicamente au fost atribuite nivelurilor plasmatice ridicate ale metaboliţilor lor activi. De exemplu, combinaţia dintre slăbiciune musculară severă şi sensibilitate (miopatie) observată cu clofibratul la pacienţii cu insuficienţă renală este considerată a fi cauzată de niveluri ridicate ale metabolitului activ clorofenoxiizobutiric acid. respectiv. În astfel de situaţii, adesea se recomandă reducerea corespunzătoare a dozei şi monitorizarea atentă a nivelurilor plasmatice ale medicamentului părinte şi ale metabolitului său activ.

Activitatea farmacologică a unor metaboliţi a determinat mulţi producători să sintetizeze aceşti metaboliţi şi să-i comercializeze ca entităţi medicamentoase separate (Tabelul 3.6). De exemplu, oxifenbutazona (Tandearil, Oxalid) este metabolitul p-hidroxilat al agentului antiinflamator fenilbutazona (Butazolidin, Azolid), nortriptilina (Aventyl) este metabolitul N-demetilat al antidepresivului triciclic amitriptilina (Elavil N-oetilxaze) şi (Elavil) este (Elavil, Azolid). Metabolitul 3-hidroxilat al diazepamului (Valium) şi al mezoridazinei (Serentil) este metabolitul sulfoxid al agentului antipsihotic tioridazina (Mellaril).

Antiviralele care sunt utilizate în tratarea virusului herpes simplex, virusului varicela-zoster şi/sau citomegalovirusului uman trebuie să fie bioactivate.538 Acestea includ aciclovir, valaciclovir, penciclovir, famciclovir şi ganciclovir, care trebuie fosforilate pe lanţul lateral asemănător pentozei la derivatul trifosfat de polimerază pentru a fi eficient în enzima de inhibare a ADN-ului. Cidovirul antiviral este eliberat ca monofosfat şi trebuie doar difosfilat pentru a fi transformat în metabolitul trifosfat activ. Antiviralele nucleozidice care sunt utilizate în tratarea sindromului imunodeficienţei dobândite/virusului imunodeficienţei umane (SIDA/HIV) trebuie să sufere, de asemenea, o conversie metabolică similară la metabolitul trifosfat.539 Derivatul trifosfat acţionează ca un inhibitor competitiv al enzimei, revers transcriptaza, care utilizează în mod normal forma acidului trifosforilat. Exemplele includ zidovudină, stavudină, zalcitabină, lamivudină şi didanozină.

Una dintre cele mai recente utilizări ale metabolismului medicamentelor în dezvoltarea unui nou agent include exemplul oseltamivirului, un inhibitor de neuraminidază utilizat în tratarea gripei. Ro-64-0802, medicamentul principal, s-a arătat promiţător atât împotriva virusurilor gripale A cât şi B in vitro, dar nu a fost foarte eficient când a fost utilizat in vivo. Pentru a îmbunătăţi biodisponibilitatea orală, esterul etilic, oseltamivir, a fost dezvoltat ca promedicament. Administrarea oseltamivirului mai lipofil a permis o bună penetrare a metabolitului activ în diferite ţesuturi, în special în tractul respirator inferior. Metabolismul are loc printr-o hidroliză simplă a esterului pentru a produce acidul carboxilic liber activ.540

Care ar fi metabolitul primar logic al unei reacţii de fază I pentru următoarea moleculă de medicament?

Folosind agentul reprezentat, identificaţi care dintre următoarele căi metabolice ar putea apărea.

Explicaţi răspunsul (răspunsurile) la întrebarea numărul 3.

Un pacient pe care îl monitorizaţi a fost tratat cu Telmisartan (Cozaar), un blocant al receptorilor de angiotensină pentru gestionarea hipertensiunii arteriale. Medicamentul trebuie metabolizat de CYP2C9 sau CYP3A4 dintr-un 5-metanol într-un acid 5-carboxilic pentru a-şi manifesta efectele. După 2 ani de terapie de succes, tensiunea arterială le creşte brusc. De ce s-ar putea întâmpla acest lucru şi ce aţi sugera ca înlocuitor?

REFERINŢE

Williams, RT: Mecanisme de detoxicare, ed. a 2-a. New York, John Wiley & Sons, 1959.

Drayer, DE: Clin. Farmacokineta. 1:426, 1976.

Drayer, DE: Drugs 24:519, 1982.

Jollow, DJ, şi colab.: Intermediari reactivi biologici. New York, Plenum Press, 1977.

Gillette, JR, et al.: Annu. Rev. Pharmacol. 14:271, 1974.

Nelson, SD şi colab.: În Jerina, DM (ed.). Concepte de metabolizare a medicamentelor. Washington, DC, Societatea Americană de Chimie, 1977, p. 155.

Testa, B. şi Jenner, P.: Drug Metab. Rev. 7:325, 1978.

Low, LK şi Castagnoli, N., Jr.: În Wolff, ME (ed.). Burger's Medicinal Chemistry, Partea 1, ed. a 4-a. New York, Wiley-Interscience, 1980, p. 107.

Gill, EW, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 22:175, 1973.

Wall, ME, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 94:8579, 1972.

Lemberger, L.: Drug Metab. Dispos. 1:641, 1973.

Green, DE, şi colab.: În Vinson, JA (ed.). Analiza canabinoidelor în fluide fiziologice. Washington, DC, Societatea Americană de Chimie, 1979, p. 93.

Williams, RT: În Brodie, BB şi Gillette, JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică, Partea 2. Berlin, Springer-Verlag, 1971, p. 226.

Rowland, M.: În Melmon, KL şi Morelli, HF (eds.). Farmacologie clinică: principii de bază în terapie, ed. a II-a. New York, Macmillan, 1978, p. 25.

Benowitz, NL, şi Meister, W.: Clin. Farmacokineta. 3:177, 1978.

Connolly, ME, şi colab.: Br. J. Pharmacol. 46:458, 1972.

Gibaldi, M. şi Perrier, D.: Drug Metab. Apoc. 3:185, 1974.

Sinkula, AA şi Yalkowsky, SH: J. Pharm. Sci. 64:181, 1975.

Scheline, RR: Pharmacol. Rev. 25:451, 1973.

Peppercorn, MA şi Goldman, P.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 181:555, 1972.

Levy, GA şi Conchie, J.: În Dutton, GJ (ed.). Acid glucuronic, liber şi combinat. New York, Academic Press, 1966, p. 301.

Testa, B. şi Jenner, P.: Metabolismul medicamentelor: aspecte chimice şi biochimice. New York, Marcel Dekker, 1976, p. 419.

Powis, G. şi Jansson, I.: Pharmacol. Acolo. 7:297, 1979.

Mason, HS: Annu. Rev. Biochim. 34:595, 1965.

Hayaishi, O.: În Hayaishi, O. (ed.). Oxigenazele. New York, Academic Press, 1962, p. 1.

Mannering, GJ: În LaDu, BN, et al. (eds.). Elementele fundamentale ale metabolizării şi eliminarea medicamentelor. Baltimore, Williams & Wilkins, 1971, p. 206.

Sato, R. şi Omura, T. (eds.): Cytochrome P-450. New York, Academic Press, 1978.

Omura, T. şi Sato, R.: J. Biol. Chim. 239:2370, 1964.

Gillette, JR: Adv. Pharmacol. 4:219, 1966.

Nelson, DR, Koymans, L., Kamataki, T., şi colab.: Pharmacogenetics 6:1, 1996.

Schuetz, EG: Curr. Drug Metab. 2:139, 2001.

Claude, A.: În Gillette, JR, et al. (eds.). Microzomi şi oxidări ale medicamentelor. New York, Academic Press, 1969, p. 3.

Hansch, D.: Drug Metab. Apoc. 1:1, 1972.

Ortiz de Montellano, PR: Citocrom P-450. New York, Plenum Press, 1986, p. 217.

Estabrook, RW şi Werringloer, J.: În Jerina, DM (ed.). Concepte de metabolizare a medicamentelor. Washington, DC, Societatea Americană de Chimie, 1977, p. 1.

Trager, WF: În Jenner, P. şi Testa, B. (eds.). Concepte în metabolismul medicamentelor, partea A. New York, Marcel Dekker, 1980, p. 177.

Ullrich, V.: Sus. Curr. Chim. 83:68, 1979.

White, RE şi Coon, MJ: Annu. Rev. Biochim. 49:315, 1980.

Guengerich, FP (ed.): Mammalian Cytochromes P-450, vol. 1 şi 2. Boca Raton, FL, CRC Press, 1987.

Schenkman, JB şi Kupfer, D. (eds.): Hepatic Cytochrome P-450 Monooxygenase System. New York, Pergamon Press, 1982.

Ioannides, C. (ed.): Cytochromes P450: Metabolic and Toxicological Aspects. Boca Raton, FL, CRC Press, 1996.

Guengerich, FP: Curr. Drug Metab. 2:93, 2001.

Daly, JW, şi colab.: Experientia 28:1129, 1972.

Jerina, DM şi Daly, JW: Science 185:573, 1974.

Kaminsky, LS: În Anders, MW (ed.). Bioactivarea compuşilor străini. New York, Academic Press, 1985, p. 157.

Walle, T. şi Gaffney, TE: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 182:83,

1972.

Bond, P.: Nature 213:721, 1967.

Whyte, MP şi Dekaban, AS: Drug Metab. Dispos. 5:63, 1977.

Witkin, KM, şi colab.: Ther. Drug Monit. 1:11, 1979.

Richens, A.: Clin. Farmacokineta. 4:153, 1979.

Burns, JJ, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 113:481, 1955.

Yu, TF, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 123:63, 1958.

Black AE, Hayes RN, Roth BD şi colab.: Drug Metab. Dispos. 27(8):916, 1999.

Williams, MC, şi colab.: Steroids 25:229, 1975.

Ranney, RE: J. Toxicol. Mediul. Sănătate 3:139, 1977.

Lewis, RJ, şi colab.: J. Clin. Investi. 53:1697, 1974.

Daly, J.: În Brodie, BB şi Gillette, JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică, Partea 2. Berlin, Springer-Verlag, 1971, p. 285.

Lowenthal, DT: J. Cardiovasc. Pharmacol. 2 (Supliment. 1): S29, 1980.

Davies, DS, şi colab.: Adv. Pharmacol. Acolo. 7:215, 1979.

Dayton, PG, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 1:742, 1973.

Schreiber, EE: Annu. Rev. Pharmacol. 10:77, 1970.

Hollister, LE, şi colab.: Res. comun. Chim. Pathol. Pharmacol. 2:330, 1971.

Safe, S., şi colab.: J. Agric. Food Chim. 23:851, 1975.

Allen, JR, et al.: Food Cosmet. Toxicol. 13:501, 1975.

Vinopal, JH, şi colab.: Arch. Mediul. Contamin. Toxicol. 1:122, 1973.

Hathway, DE (Sr. Reporter): Foreign Compound Metabolism in Mammals, voi. 4. Londra, Chemical Society, 1977, p. 234.

Guroff, G., şi colab.: Science 157:1524, 1967.

Daly, J., şi colab.: Arch. Biochim. Biophys. 128:517, 1968.

Oesch, F.: Prog. Drug Metab. 3:253, 1978.

Lu, AAH şi Miwa, GT: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20:513, 1980.

Ames, BN, şi colab.: Science 176:47, 1972.

Maguire, JH, şi colab.: Ther. Drug Monit. 1:359, 1979.

Harvey, DG, şi colab.: Res. comun. Chim. Pathol. Pharmacol. 3:557, 1972.

Stillwell, WG: Res. comun. Chim. Pathol. Pharmacol. 12:25,

1975.

Jakoby, WB, şi colab.: În Arias, IM şi Jakoby, WB (eds.). Glutation, metabolism şi funcţie. New York, Raven Press,

p. 189.

Boyland, E.: În Brodie, BB şi Gillette, JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică, Partea 2. Berlin, Springer-Verlag, 1971, p. 584.

Brodie, BB, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 68:160, 1971.

Jollow, DJ, şi colab.: Pharmacology 11:151, 1974.

Gelboin, HV, şi colab.: În Jollow, DJ, şi colab. (eds.). Intermediari biologici reactivi. New York, Plenum Press, 1977, p. 98.

Thakker, DR, şi colab.: Chem. Biol. Interacţionează. 16:281, 1977.

Weinstein, IB, şi colab.: Science 193:592, 1976.

Jeffrey AM, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 98:5714, 1976.

Koreeda, M., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 98:6720, 1976.

Straub, KM, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 74:5285, 1977.

Kasai, H., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 99:8500, 1977.

Chausseaud, LF: Drug Metab. Apoc. 2:185, 1973.

Pynnonen, S.: Ther. Drug Monit. 1:409, 1979.

Eadie, MJ şi Tyrer, JH: Terapia anticonvulsivă, ed. a 2-a. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1980, p. 142.

Hucker, HB, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 3:80, 1975.

Hintze, KL, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 3:1, 1975.

Slack, JA şi Ford-Hutchinson, AW: Drug Metab. Dispos. 8:84, 1980.

Waddell, WJ: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 149:23, 1965.

Seutter-Berlage, F., şi colab.: Xenobiotica 8:413, 1978.

Marniemi, J., şi colab.: În Ullrich, V., şi colab. (eds.). Microzomi şi oxidări ale medicamentelor. Oxford, Pergamon Press, 1977, p. 698.

Garner, RC: Prog. Drug Metab. 1:77, 1976.

Swenson, DH, şi colab.: Biochem. Biophys. Res. comun. 60:1036,

1974.

Swenson, DH, şi colab.: Biochem. Biophys. Res. comun. 53:1260,

1973.

Essigman, JM, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 74:1870,

1977.

Croy, RG, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 75:1745, 1978.

Henschler, D. şi Bonser, G.: Adv. Pharmacol. Acolo. 9:123, 1979.

Watabe, T. şi Akamatsu, K.: Biochem. Pharmacol. 24:442,

1975.

Metzler, M.: J. Toxicol. Mediul. Sănătate 1(Supliment):21, 1976.

Neuman, HG, şi Metzler, M.: Adv. Pharmacol. Acolo. 9:113, 1979.

Ortiz de Montellano, PR şi Correia, MA: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 23:481, 1983.

Ortiz de Montellano, PR: În Anders, MW (ed.). Bioactivarea compuşilor străini. New York, Academic Press, 1985, p. 121.

DeMatteis, F.: Biochim. J. 124:767, 1971.

Levin, W., şi colab.: Arch. Biochim. Biophys. 148:262, 1972.

Levin, W., şi colab.: Science 176:1341, 1972.

Levin, W., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 1:275, 1973.

Ivanetich, KM, şi colab.: În Ullrich, V., şi colab. (eds.). Microzomi şi oxidări ale medicamentelor. Oxford, Pergamon Press, 1977, p. 76.

Ortiz de Montellano, PR, et al.: Biochem. Biophys. Res. comun. 83:132, 1978.

Ortiz de Montellano, PR, et al.: Arch. Biochim. Biophys. 197:524, 1979.

Ortiz de Montellano, PR, şi colab.: Biochemistry 21:1331, 1982.

Beckett, AH şi Rowland, M.: J. Pharm. Pharmacol. 17:628, 1965.

Dring, LG, şi colab.: Biochem. J. 116:425, 1970.

McMahon, RE: În Brodie, BB şi Gillette, JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică, Partea 2. Berlin, SpringerVerlag, 1971, p. 500.

Dutton, G.: În Brodie, BB şi Gillette, JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică, Partea 2. Berlin, Springer-Verlag, 1971, p. 378.

Thomas, RC, şi Ikeda, GJ: J. Med. Chim. 9:507, 1966.

Selley, ML, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 17:599, 1975.

Sumner, DD, et al.: Drug Metab. Dispos. 3:283, 1975.

Tang C., Shou M., Mei Q., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 293(2):453, 2000.

Borg, KO, şi colab.: Acta Pharmacol. Toxicol. 36 (Suppl. 5): 125, 1975.

Hoffmann, KJ: Clin. Farmacokineta. 5:181, 1980.

Lemberger, L., şi colab.: Science 173:72, 1971.

Lemberger, L., şi colab.: Science 177:62, 1972.

Carroll, FI, şi colab.: J. Med. Chim. 17:985, 1974.

Drayer, DE, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 27:72, 1980.

Drayer, DE, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 24:31, 1978.

Bush, MT şi Weller, WL: Drug Metab. Rev. 1:249, 1972.

Thompson, RM, et al.: Drug Metab. Dispos. 1:489, 1973.

Breimer, DD, şi Van Rossum, JM: J. Pharm. Pharmacol. 25:762, 1973.

Pittman, KA, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 18:1673, 1969.

Pittman, KA, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 19:1833, 1970.

Miller, JA şi Miller, EC: În Jollow, DJ, şi colab. (eds.). Intermediari biologici reactivi. New York, Plenum Press, 1977, p. 14.

Wislocki, PG, et al.: Cancer Res. 36:1686, 1976.

Garattini, S., et al.: În Usdin, E., and Forrest, I. (eds.). Droguri psihoterapeutice, partea 2. New York, Marcel Dekker, 1977, p. 1039.

Greenblatt, DJ şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 17:1, 1975.

Yanagi, Y., şi colab.: Xenobiotica 5:245, 1975.

Corbella, A., şi colab.: J. Chem. Soc. Chim. comun. 721, 1973.

Keberle, H., şi colab.: Arch. Int. Pharmacodyn. 142:117, 1963.

Keberle, H., şi colab.: Experientia 18:105, 1962.

Ferrandes, B. şi Eymark, P.: Epilepsia, 18:169, 1977.

Kuhara, T. şi Matsumoto, J.: Biomed. Spectromul de masă. 1:291,

1974.

Maynert, EW: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 150:117, 1965.

Palmer, KH, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 175:38, 1970.

Holtzmann, JL şi Thompson, JA: Drug Metab. Dispos. 3:113,

1975.

Carroll, FJ, et al.: Drug Metab. Dispos. 5:343, 1977.

Thomas, RC, şi Judy, RW: J. Med. Chim. 15:964, 1972.

Adams, SS şi Buckler, JW: Clin. Rheum. Dis. 5:359, 1979.

Ludwig, BJ, şi colab.: J. Med. Farmacia. Chim. 3:53, 1961.

Horning, MG şi colab.: Drug Metab. Dispos. 1:569, 1973.

Dieterle, W., şi colab.: Arzneimittelforschung 26:572, 1976.

McMahon, RE, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 149:272, 1965.

Fuccella, LM, şi colab.: J. Clin. Pharmacol. 13:68, 1973.

Lin, DCK şi colab.: Biomed. Spectromul de masă. 2:206, 1975.

Wong, LK şi Biemann, K.: Clin. Toxicol. 9:583, 1976.

Thomas, RC, şi colab.: J. Pharm. Sci. 64:1360, 1366, 1975.

Gottlieb, TB, et al.: Clin. Pharmacol. Acolo. 13:436, 1972.

Gorrod, JW (ed.): Biological Oxidation of Nitrogen. Amsterdam, Elsevier-Olanda de Nord, 1978.

Gorrod, JW: Chim. Biol. Interacţionează. 7:289, 1973.

Ziegler, DM, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 1:314, 1973.

Ziegler, DM, şi colab.: Arch. Biochim. Biophys. 150:116, 1972.

Gram, TE: În Brodie, BB şi Gillette, JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică, Partea 2. Berlin, Springer-Verlag, 1971, p. 334.

Brodie, BB, et al.: Annu. Rev. Biochim. 27:427, 1958.

McMahon, RE: J. Pharm. Sci. 55:457, 1966.

Crammer, JL şi Scott, B.: Psychopharmacologia 8:461, 1966.

Nagy, A. şi Johansson, R.: Arh. Farmacia. (Weinheim) 290:145,

1975.

Gram, LF, şi colab.: Psychopharmacologia 54:255, 1977.

Collinsworth, KA, şi colab.: Circulation 50:1217, 1974.

Narang, PK, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 24:654, 1978.

Hutsell, TC, şi Kraychy, SJ: J. Chromatogr. 106:151, 1975.

Heel, RC, şi colab.: Drugs 15:331, 1978.

Adam, HK, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 27:145, 1979.

Chang, TK, şi colab.: Res. comun. Chim. Pathol. Pharmacol. 9:391, 1974.

Glazko, AJ, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 16:1066, 1974.

Hammar, CG, şi colab.: Anal. Biochim. 25:532, 1968.

Beckett, AH, şi colab.: J. Pharm. Pharmacol. 25:188, 1973.

Due, SL, et al.: Biomed. Spectromul de masă. 3:217, 1976.

Beckett, AH, şi colab.: J. Pharm. Pharmacol. 23:812, 1971.

Pohland, A., şi colab.: J. Med. Chim. 14:194, 1971.

Bruce, RB, şi colab.: J. Med. Chim. 11:1031, 1968.

Szeto, HH, şi Intrurri, CE: J. Chromatogr. 125:503, 1976.

Misra, AL: În Adler, ML, et al. (eds.). Factorii care afectează acţiunea narcoticelor. New York, Raven Press, 1978, p. 297.

Kamm, JJ, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 182:507, 1972.

Kamm, JJ, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 184:729, 1973.

Goldberg, ME (ed.): Proprietăţi farmacologice şi biochimice ale substanţelor medicamentoase, voi. 1. Washington, DC, American Pharmaceutical Association, 1977, p. 257, 311.

Gorrod, JW şi Jenner, P.: Eseuri Toxicol. 6:35, 1975.

Beckett, AH şi Triggs, EJ: Nature 211:1415, 1966.

Hucker, HB, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 2:406, 1974.

Wold, JS, şi Fischer, LJ: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 183:188,

1972.

Kaiser, C., şi colab.: J. Med. Chim. 15:1146, 1972.

Bickel, MH: Pharmacol. Rev. 21:325, 1969.

Jenner, P.: În Gorrod, JW (ed.). Oxidarea biologică a azotului. Amsterdam, Elsevier-North Holland, 1978, p. 383.

Faurbye, A., şi colab.: Am. J. Psychiatry 120:277, 1963.

Theobald, W., şi colab.: Med. Pharmacol. Exp. 15:187, 1966.

Coutts, R. şi Beckett, AH: Drug Metab. Apoc. 6:51, 1977.

Leinweber, FJ, şi colab.: J. Pharm. Sci. 66:1570, 1977.

Beckett, AH şi Rowland, M.: J. Pharm. Pharmacol. 17:109S, 1965.

Caldwell, J., şi colab.: Biochem. J. 129:11, 1972.

Wieber, J., şi colab.: Anesthesiology 24:260, 1975.

Chang, T. şi Glazko, AJ: Anesthesiology 21:401, 1972.

Tindell, GL, et al.: Life Sci. 11:1029, 1972.

Franklin, RB, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 5:223, 1977.

Barlett, MF şi Egger, HP: Fed. Proc. 31:537, 1972.

Beckett, AH şi Gibson, GG: Xenobiotica 8:73, 1978.

Benedetti, MS: Fundam. Clin. Pharmacol. 15:75, 2001.

Beckett, AH şi Brookes, LG: J. Pharm. Pharmacol. 23:288, 1971.

Charalampous, KD, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 145:242, 1964.

Charalampous, KD, şi colab.: Psychopharmacologia 9:48, 1966.

Ho, BT, şi colab.: J. Med. Chim. 14:158, 1971.

Matin, S., şi colab.: J. Med. Chim. 17:877, 1974.

Au, WYW, şi colab.: Biochem. J. 129:110, 1972.

Parli, CJ, şi colab.: Biochem. Biophys. Res. comun. 43:1204, 1971.

Lindeke, B., şi colab.: Acta Pharm. Suecica 10:493, 1973.

Hucker, HB: Drug Metab. Dispos. 1:332, 1973.

Parli, CH, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 3:337, 1973.

Wright, J., şi colab.: Xenobiotica 7:257, 1977.

Gal, J., şi colab.: Res. comun. Chim. Pathol. Pharmacol. 15:525,

1976.

Beckett, AH şi Belanger, PM: J. Pharm. Pharmacol. 26:205, 1974.

Belanger, PM şi Grech-Belanger, O.: Can. J. Pharm. Sci. 12:99,

1977.

Weisburger, JH şi Weisburger, EK: Pharmacol. Apoc. 25:1,

1973.

Miller, EC, şi Miller, JA: Pharmacol. Rev. 18:805, 1966.

Weisburger, JH şi Weisburger, EK: În Brodie, BB şi Gillette, JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică, Partea 2. Berlin, Springer-Verlag, 1971, p. 312.

Uehleke, H.: Xenobiotica 1:327, 1971.

Beckett, AH şi Belanger, PM: Biochem. Pharmacol. 25:211,

1976.

Israili, ZH, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 187:138, 1973.

Kiese, M.: Pharmacol. Rev. 18:1091, 1966.

Lin, JK, şi colab.: Cancer Res. 35:844, 1975.

Poirer, LA, şi colab.: Cancer Res. 27:1600, 1967.

Lin, JK, şi colab.: Biochemistry 7:1889, 1968.

Lin, JK, şi colab.: Biochemistry 8:1573, 1969.

Schwartz, DE, şi colab.: Arzneimittelforschung 20:1867, 1970.

Dagne, E. şi Castagnoli, N., Jr.: J. Med. Chim. 15:840, 1972.

Essien EE, Ogonor, JI, Coker HA, et al.: J. Pharm. Pharmacol. 39(10):843, 1987.

Garrattini, S., şi colab.: Drug Metab. Rev. 1:291, 1972.

Brotherton, PM, et al.: Clin. Pharmacol. Acolo. 10:505, 1969.

Langone, JJ, şi colab.: Biochemistry 12:5025, 1973.

Grochow, LB şi Colvin, M.: Clin. Farmacokineta. 4:380, 1979.

Colvin, M., şi colab.: Cancer Res. 33:915, 1973.

Connors, TA, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 23:115, 1974.

Irving, CC: În Fishman, WH (ed.). Conjugare metabolică şi hidroliză metabolică, voi. 1. New York, Academic Press, 1970, p. 53.

Miller, J. şi Miller, EC: În Jollow, DJ, şi colab. (eds.). Intermediari biologici reactivi. New York, Plenum Press, 1970, p. 6.

Jollow, DJ, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 187:195, 1973.

Prescott, LF, şi colab.: Lancet 1:519, 1971.

Hinson, JA: Rev. Biochem. Toxicol. 2:103, 1980.

Hinson, JA, et al.: Life Sci. 24:2133, 1979.

Nelson, SD, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 29:1617, 1980.

Potter, WZ, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 187:203, 1973.

Adler, TK, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 114:251, 1955.

Brodie, BB, şi Axelrod, J.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 97:58, 1949.

Duggan, DE, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 181:563, 1972.

Kwan, KC, şi colab.: J. Pharmacokinet. Biopharm. 4:255, 1976.

Brogden, RN, şi colab.: Drugs 14:163, 1977.

Taylor, JA, şi colab.: Xenobiotica 7:357, 1977.

Daly, J., şi colab.: Ann. NY Acad. Sci. 96:37, 1962.

Mazel, P., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 143:1, 1964.

Sarcione, EJ şi Stutzman, L.: Cancer Res. 20:387, 1960.

Elion, GB, şi colab.: Proc. A.m. conf. univ. Cancer Res. 3:316, 1962.

Taylor, JA: Xenobiotica 3:151, 1973.

Brodie, BB, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 98:85, 1950.

Spector, E. şi Shideman, FE: Biochem. Pharmacol. 2:182, 1959.

Neal, RA: Arh. Intern. Med. 128:118, 1971.

Neal, RA: Biochim. J. 103:183, 1967.

Neal, RA: Rev. Biochem. Toxicol. 2:131, 1980.

Gruenke, L., şi colab.: Res. comun. Chim. Pathol. Pharmacol. 10:221, 1975.

Zehnder, K., şi colab.: Biochem. Pharmacol. 11:535, 1962.

Aguilar, SJ: Dis. Nerv. Syst. 36:484, 1975.

Taylor, DC, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 6:21, 1978.

Taylor, DC: În Wood, CJ şi Simkins, MA (eds.). Simpozion internaţional privind antagoniştii receptorilor H2 de histamina. Welwyn Garden City, Marea Britanie, Smith, Kline & French, 1973, p. 45.

Crew, MC, şi colab.: Xenobiotica 2:431, 1972.

Hucker, HB, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 154:176, 1966.

Hucker, HB, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 155:309, 1967.

Hathway, DE (Sr. Reporter): Foreign Compound Metabolism in Mammals, voi. 3. Londra, Chemical Society, 1975, p. 512.

Schwartz, MA şi Kolis, SJ: Drug Metab. Dispos. 1:322, 1973.

Sisenwine, SF, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 3:180, 1975.

McCallum, NK: Experientia 31:957, 1975.

McCallum, NK: Experientia 31:520, 1975.

Cohen, EN, şi Van Dyke, RA: Metabolismul anestezicelor volatile. Reading, MA, Addison-Wesley, 1977.

Cohen, EN, şi colab.: Anesthesiology 43:392, 1975.

Van Dyke, RA, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 3:51, 1975

Van Dyke, RA, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 4:40, 1976.

Pohl, L.: Rev. Biochem. Toxicol. 1:79, 1979.

Pohl, L., şi colab.: Biochem. Pharmacol. 27:335, 1978.

Pohl, L., şi colab.: Biochem. Pharmacol. 27:491, 1978.

Parke, DV: Biochimia compuşilor străini. Oxford, Pergamon Press, 1968, p. 218.

Gillette, JR: În Brodie, BB şi Gillette, JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică, Partea 2. Berlin, Springer-Verlag, 1971, p. 349.

Bachur, NR: Science 193:595, 1976.

Vânzători, EM şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 13:37, 1972.

Pritchard, JF, şi colab.: J. Chromatogr. 162:47, 1979.

Osterloh, JD, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 8:12, 1980.

Jenner, P. şi Testa, B.: Drug Metab. Apoc. 2:117, 1973.

Culp, HW, şi McMahon, RE: J. Biol. Chim. 243:848, 1968.

McMahon, RE, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 149:272, 1965.

Galloway, JA, şi colab.: Diabetes 16:118, 1967.

Yu, TF, şi colab.: Metabolism 17:309, 1968.

Chan, KK, şi colab.: J. Med. Chim. 15:1265, 1972.

Pollock, SH şi Blum, K.: În Blum, K., şi colab. (eds.). Alcool şi opiacee. New York, Academic Press, 1977, p. 359.

Chatterjie, N., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 2:401, 1974.

Dayton, H. şi Inturrisi, CE: Drug Metab. Dispos. 4:474, 1974.

Roerig, S., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 4:53, 1976.

Malsperis, L., şi colab.: Res. comun. Chim. Pathol. Pharmacol. 14:393, 1976.

Bachur, NR şi Felsted, RL: Drug Metab. Dispos. 4:239, 1976.

Crew, MC, et al.: Clin. Pharmacol. Acolo. 14:1013, 1973.

DiCarlo, FJ, şi colab.: Xenobiotica 2:159, 1972.

Crew, MC, şi colab.: Xenobiotica 2:431, 1972.

DiCarlo, FJ, şi colab.: J. Reticuloendothel. Soc. 14:387, 1973.

Gerhards, E., şi colab.: Acta Endocrinol. 68:219, 1971.

Wright, J., şi colab.: Xenobiotica 7:257, 1977.

Kawai, K. şi Baba, S.: Chem. Farmacia. Taur. (Tokio) 24:2728,

1976.

Gillette, JR, şi colab.: Mol. Pharmacol. 4:541, 1968.

Fouts, JR, şi Brodie, BB: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 119:197, 1957.

Hernandez, PH, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 16:1877, 1967.

Scheline, RR: Pharmacol. Rev. 25:451, 1973.

Walker, R.: Food Cosmet. Toxicol. 8:659, 1970.

Min, BH şi Garland, WA: J. Chromatogr. 139:121, 1977.

Rieder, J. şi Wendt, G.: În Garattini, S., şi colab. (eds.). Benzodiazepinele. New York, Raven Press, 1973, p. 99.

Conklin, JD, şi colab.: J. Pharm. Sci. 62:1024, 1973.

Cox, PL, şi colab.: J. Pharm. Sci. 58:987, 1969.

Stambaugh, JE, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 161:373, 1968.

Mitchard, M.: Xenobiotica 1:469, 1971.

Glazko, AJ, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 96:445, 1949.

Smith, GN şi Worrel, GS: Arh. Biochim. Biophys. 24:216, 1949.

Trefouel, J., et al.: CR Seances Soc. Biol. Paris 190:756, 1935.

Jones, R., et al.: Food Cosmet. Toxicol. 2:447, 1966.

Jones, R., et al.: Food Cosmet. Toxicol. 4:419, 1966.

Ikeda, M. şi Uesugi, T.: Biochem. Pharmacol. 22:2743, 1973.

Peppercorn, MA şi Goldman, P.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 181:555, 1972.

Das, EM: Scand. J. Gastroenterol. 9:137, 1974.

Schroder, H. şi Gustafsson, BE: Xenobiotica 3:225, 1973.

Bickel, MH şi Gigon, PL: Xenobiotica 1:631, 1971.

Eldjarn, L.: Scand. J. Clin. laborator. Investi. 2:202, 1950.

Staub, H.: Helv. Physiol. Acta 13:141, 1955.

Duggan, DE, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 21:326, 1977.

Duggan, DE, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 20:8, 1977.

Kolb, HK, şi colab.: Arzneimittelforschung 15:1292, 1965.

LaDu, BN şi Snady, H.: În Brodie, BB şi Gillette, JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică, Partea 2. Berlin, Springer-Verlag, 1971, p. 477.

Junge, W. şi Krisch, K.: CRC Crit. Rev. Toxicol. 3:371, 1975.

Davison, C.: Ann. NY Acad. Sci. 179:249, 1971.

Kogan, MJ, şi colab.: Anal. Chim. 49:1965, 1977.

Inaba, T., şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 23:547, 1978.

Stewart, DJ şi colab.: Life Sci. 1557, 1977.

Wells, R., şi colab.: Clin. Chim. 20:440, 1974.

Rubens, R., şi colab.: Arzneimittelforschung 22:256, 1972.

Gugler, L. şi Jensen, C.: J. Chromatogr. 117:175, 1976.

Houin, G., şi colab.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 8:433, 1975.

Sinkula, AA, şi colab.: J. Pharm. Sci. 62:1106, 1973.

Martin, AR: În Wilson, CO, et al. (eds.). Manual de chimie organică, medicinală şi farmaceutică, ed. a VII-a. Philadelphia, JB Lippincott, 1977, p. 304.

Knirsch, AK, şi colab.: J. Infect. Dis. 127:S105, 1973.

Stella, V.: În Higuchi, T., and Stella, V. (eds.): Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems. Washington, DC, Societatea Americană de Chimie, 1975, p. 1.

Mark, LC, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 102:5, 1951.

Nelson, SD, şi colab.: J. Pharm. Sci. 66:1180, 1977.

Tsukamoto, H., şi colab.: Chem. Farmacia. Taur. (Tokio) 3:459, 1955.

Tsukamoto, H., şi colab.: Chem. Farmacia. Taur. (Tokio) 3:397, 1955.

Dudley, KH, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 6:133, 1978.

Dudley, KH, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 2:103, 1974.

Humphrey, MJ şi Ringrose, PS: Drug Metab. Rev. 17:283, 1986.

Kompella, UB şi Lee, VHL: Adv. Sci. parenterală. 4:391, 1992.

Moore, JA şi Wroblewski, VJ: În Ferraiolo, BL, şi colab. (eds.). Farmacocinetica şi metabolismul proteinelor. New York, Plenum Press, 1992, p. 93.

Dutton, GJ, şi colab.: În Parke, DV şi Smith, RL (eds.). Metabolismul medicamentelor: de la microb la om. Londra, Taylor & Francis, 1977, p. 71.

Dutton, GJ: În Dutton, GJ (ed.). Acid glucuronic, liber şi combinat. New York, Academic Press, 1966, p. 186.

Dutton, GD, şi colab.: Prog. Drug Metab. 1:2, 1977.

Brunk, SF şi Delle, M.: Clin. Pharmacol. Exp. Acolo. 16:51,

1974.

Berkowitz, BA, şi colab.: Clin. Pharmacol. Exp. Acolo. 17:629, 1975.

Andrews, RS, şi colab.: J. Int. Med. Res. 4 (Supliment 4):34, 1976.

Thies, RL şi Fischer, LJ: Clin. Chim. 24:778, 1978.

Walle, T., şi colab.: Fed. Proc. 35:665, 1976.

Walle, T., şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 26:167, 1979.

Roseman, S., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 76:1650, 1954.

Segre, EJ: J. Clin. Pharmacol. 15:316, 1975.

Rubin, A., şi colab.: J. Pharm. Sci. 61:739, 1972.

Rubin, A., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 183:449, 1972.

Bridges, JW, şi colab.: Biochem. J. 118:47, 1970.

Gibson, T., şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2:233, 1975.

Tsuichiya, T. şi Levy, G.: J. Pharm. Sci. 61:800, 1972.

Porter, CC, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 3:189, 1975.

Chaundhuri, NK, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 4:372, 1976.

Sitar, DS şi Thornhill, DP: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 184:432,

1973.

Lindsay, RH, şi colab.: Pharmacologist 18:113, 1976.

Sitar, DS şi Thornhill, DP: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 183:440,

1972.

Dutton, GJ şi Illing, HPA: Biochem. J. 129:539, 1972.

Dieterle, W., şi colab.: Arzneimittelforschung 26:572, 1976.

Richter, JW, şi colab.: Helv. Chim. Acta 58:2512, 1975.

Dieterle, W., şi colab.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 9:135, 1975.

Schmid, R. şi Lester, R.: În Dutton, GJ (ed.). Acid glucuronic, liber şi combinat. New York, Academic Press, 1966, p. 493.

Hadd, HE şi Blickenstaff, RT: Conjugate de hormoni steroizi. New York, Academic Press, 1969.

Smith, RL: Funcţia excretoră a bilei: eliminarea medicamentelor şi a substanţelor toxice din bilă. Londra, Chapman & Hall,

1973.

Stern, L., şi colab.: Am. J. Dis. Copil. 120:26, 1970.

Weiss, CF, şi colab.: N. Engl. J. Med. 262:787, 1960.

Dodgson, KS: În Parke, DV şi Smith, RL (eds.). Metabolismul medicamentelor: de la microb la om. Londra, Taylor & Francis, 1977, p. 91.

Roy, AB: În Brodie, BB şi Gillette, JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică, Partea 2. Berlin, Springer-Verlag, 1971, p. 536.

Williams, RT: În Bernfeld, P. (ed.). Biogeneza produselor naturale, ed. a II-a. Oxford, Pergamon Press, 1967, p. 611.

Roy, AB: Adv. Enzimol. 22:205, 1960.

Kwan, KC, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 198:264, 1976.

Stenback, O., şi colab.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 12:117, 1977.

Lin, C., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 5:234, 1977.

Nilsson, HT, şi colab.: Xenobiotica 2:363, 1972.

Miller, RP, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 19:284, 1976.

Levy, G., şi colab.: Pediatrics 55:818, 1975.

James, SP şi Waring, RH: Xenobiotica 1:572, 1971.

Bostrum, H. şi Vestermark, A.: Acta Physiol. Scand. 48:88, 1960.

Boyland, E., şi colab.: Biochem. J. 65:417, 1957.

Roy, AB: Biochim. J. 74:49, 1960.

Irving, CC: În Gorrod, JW (ed.). Oxidarea biologică a azotului. Amsterdam, Elsevier-North Holland, 1978, p. 325.

Irving, CC: Cancer Res. 35:2959, 1975.

Jackson, CD, şi Irving, CC: Cancer Res. 32:1590, 1972.

Hinson, JA şi Mitchell, JR: Drug Metab. Dispos. 4:430, 1975.

Mulder, GJ, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 26:189, 1977.

Weber, W.: În Brodie, BB şi Gillette, JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică, Partea 2. Berlin, Springer-Verlag, 1971, p. 564.

Williams, RT şi Millburn, P.: În Blaschko, HKF (ed.). MTP International Review of Science, Biochemistry Series One, voi. 12, Biochimie fiziologică şi farmacologică. Baltimore, University Park Press, 1975, p. 211.

Bridges, JW, şi colab.: Biochem. J. 118:47, 1970.

Wan, SH şi Riegelman, S.: J. Pharm. Sci. 61:1284, 1972.

Von Lehmann, B., şi colab.: J. Pharm. Sci. 62:1483, 1973.

Braun, GA, şi colab.: Eur. J. Pharmacol. 1:58, 1967.

Tatsumi, K, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 16:1941, 1967.

Weber, WW şi Hein, DW: Clin. Farmacokineta. 4:401, 1979.

James, MO, şi colab.: Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 182:25, 1972.

Smith, RL şi Caldwell, J.: În Parke, DV, şi Smith, RL

(eds.). Metabolismul medicamentelor: de la microb la om. Londra, Taylor & Francis, 1977, p. 331.

Williams, RT: Clin. Pharmacol. Acolo. 4:234, 1963.

Drach, JC, şi colab.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 135:849, 1970.

Caldwell, J.: În Jenner, P. şi Testa, B. (eds.). Concepte în metabolismul medicamentelor, partea A. New York, Marcel Dekker, 1980, p. 211.

Jerina, DM şi Bend, JR: În Jollow, DJ şi colab. (eds.). Intermediari biologici reactivi. New York, Plenum Press, 1977, p. 207.

Chasseaud, LF: În Arias, IM şi Jakoby, WB (eds.). Glutation: metabolism şi funcţie. New York, Raven Press, 1976, p. 77.

Ketterer, B.: Mutat. Res. 202:343, 1988.

Mantle, TJ, Pickett, CB şi Hayes, JD (eds.): Glutation S-Transferazes and Carcinogenesis. Londra, Taylor şi Francis, 1987.

Foureman, GL şi Reed, DJ: Biochemistry 26:2028, 1987.

Rannung, U., şi colab.: Chem. Biol. Interacţionează. 20:1, 1978.

Olson, WA, şi colab.: J. Natl. Cancer Inst. 51:1993, 1973.

Monks, TJ şi Lau, SS: Toxicology 52:1, 1988.

Weisburger, EK: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 18:395, 1978.

Hollingworth, RM, et al.: Life Sci. 13:191, 1973.

Benke, GM şi Murphy, SD: Toxicol. Aplic. Pharmacol. 31:254, 1975.

Bray, HG, şi colab.: Biochem. J. 67:607, 1957.

Chalmers, AH: Biochim. Pharmacol. 23:1891, 1974.

de Miranda, P., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 187:588, 1973.

de Miranda, P., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 195:50, 1975.

Elion, GB: Fed. Proc. 26:898, 1967.

Jerina, DM: În Arias, IM şi Jakoby, WB (eds.). Glutation: metabolism şi funcţie. New York, Raven Press, 1976, p. 267.

Needleman, P.: În Needleman, P. (ed.). Nitraţi organici. Berlin, Springer-Verlag, 1975, p. 57.

Klaasen, CD şi Fitzgerald, TJ: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 191:548, 1974.

Kuss, E., et al.: Hoppe Seyler Z. Physiol. Chim. 352:817, 1971.

Nelson, SD, şi colab.: Biochem. Biophys. Res. comun. 70:1157, 1976.

Weber, W.: În Fishman, WH (ed.). Conjugare metabolică şi hidroliză metabolică, voi. 3. New York, Academic Press, 1973, p. 250.

Williams, RT: Fed. Proc. 26:1029, 1967.

Elson, J., şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 17:134, 1975.

Drayer, DE, şi colab.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 146:358, 1974.

Mitchell, JR, şi colab.: Ann. Intern. Med. 84:181, 1976.

Nelson, SD, şi colab.: Science 193:193, 1976.

Giardina, EG, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 19:339, 1976.

Giardina, EG, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 17:722, 1975.

Peters, JH şi Levy, L.: Ann. NY Acad. Sci. 179:660, 1971.

Reimerdes, E. şi Thumim, JH: Arzneimittelforschung 20:1171, 1970.

Vree, TB, et al.: În Merkus, FWHM (ed.). Concentraţia serică a medicamentelor. Amsterdam, Excerpta Medica, 1980, p. 205.

Garrett, ER: Int. J. Clin. Pharmacol. 16:155, 1978.

Reidenberg, MW, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 14:970, 1973.

Israili, ZH, et al.: Drug Metab. Rev. 6:283, 1977.

Evans, DAP, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 6:430, 1965.

Tabor, H., şi colab.: J. Biol. Chim. 204:127, 1953.

Sullivan, HR, şi Due, SL: J. Med. Chim. 16:909, 1973.

Sullivan, HR, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 94:4050, 1972.

Sullivan, HR, et al.: Life Sci. 11:1093, 1972.

Drayer, DE şi Reidenberg, MM: Clin. Pharmacol. Acolo. 22:251, 1977.

Lunde, PKM, şi colab.: Clin. Farmacokineta. 2:182, 1977.

Kalow, W.: Farmacogenetică: ereditatea şi răspunsul la medicamente. Philadelphia, WB Saunders, 1962.

Kutt, H., şi colab.: Am. Rev. Respir. Dis. 101:377, 1970.

Alarcon-Segovia, D.: Drugs 12:69, 1976.

Reidenberg, MM, şi Martin, JH: Drug Metab. Dispos. 2:71,

1974.

Strong, JM, şi colab.: J. Pharmacokinet. Biopharm. 3:233, 1975.

Axelrod, J.: În Brodie, BB şi Gillette, JR (eds.). Concepte în Farmacologie Biochimică, Partea 2. Berlin, Springer-Verlag, 1971, p. 609.

Mudd, SH: În Fishman, WH (ed.). Conjugare metabolică şi hidroliză metabolică, voi. 3. New York, Academic Press, p. 297.

Young, JA şi Edwards, KDG: Med. Res. 1:53, 1962.

Young, JA, şi Edwards, KDG: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 145:102, 1964.

Shindo, H., şi colab.: Chem. Farmacia. Taur. (Tokio) 21:826, 1973.

Morgan, CD, şi colab.: Biochem. J. 114:8P, 1969.

Weber, R. şi Tuttle, RR: În Goldberg, ME (ed.).

Proprietăţile farmacologice şi biochimice ale substanţelor medicamentoase, voi. 1. Washington, DC, Asociaţia Farmaceutică Americană, 1977, p. 109.

Glazko, AJ: Drug Metab. Dispos. 1:711, 1973.

Borner, U. şi Abbott, S.: Experientia 29:180, 1973.

Bleidner, WE, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 150:484, 1965.

Komori, Y. şi Sendju, Y.: J. Biochem. 6:163, 1926.

Lindsay, RH, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 24:463, 1975.

Bremer, J. şi Greenberg, DM: Biochim. Biophys. Acta 46:217, 1961.

Allan, PW, şi colab.: Biochim. Biophys. Acta 114:647, 1966.

Elion, GB: Fed. Proc. 26:898, 1967.

Testa, B. şi Jenner, P.: Metabolismul medicamentelor: aspecte chimice şi biochimice. New York, Marcel Dekker, 1976, p. 329-418.

Testa, B. şi Jenner, P.: Drug Metab. Apoc. 12:1, 1981.

Murray, M. şi Reidy, GF: Pharmacol. Acolo. 42:85, 1990.

Murray, M.: Clin. Farmacokineta. 23:132, 1992.

Ward, RM, şi colab.: În Avery, GS (ed.). Tratamentul medicamentos, ed. a 2-a. Sydney, ADIS Press, 1980, p. 76.

Morselli, PL: Eliminarea drogurilor în timpul dezvoltării. New York, Spectrum, 1977.

Jondorf, WR, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 1:352, 1958.

Nitowsky, HM, şi colab.: J. Pediatr. 69:1139, 1966.

Crooks, J., şi colab.: Clin. Farmacokineta. 1:280, 1976.

Crooks, J. şi Stevenson, IH (eds.): Drugs and the Elderly. Londra, Macmillan, 1979.

Williams, RT: Ann. NY Acad. Sci. 179:141, 1971.

Williams, RT: În LaDu, BN, et al. (eds.). Elementele fundamentale ale metabolizării şi eliminarea medicamentelor. Baltimore, Williams & Wilkins, 1971, p. 187.

Williams, RT, et al.: În Snyder, SH, and Usdin, E. (eds.). Frontiere în cercetarea catecolaminelor. New York, Pergamon Press, 1973 p. 927.

Butler, TC, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 199:82, 1976.

Williams, RT: Biochim. Soc. Trans. 2:359, 1974.

Bridges, JW, şi colab.: Biochem. J. 118:47, 1970.

Williams, RT: Fed. Proc. 26:1029, 1967.

Thomas, BH, şi colab.: J. Pharm. Sci., 79:321, 1990.

Cram, RL, şi colab.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118:872, 1965.

Kutt, H., şi colab.: Neurology 14:542, 1962.

Vesell, ES: Prog. Med. Genet. 9:291, 1973.

Pelkonen, O., et al.: În Pacifici, GM, and Pelkonen, O. (eds.). Variabilitatea interindividuală în metabolismul uman al medicamentelor. New York, Taylor & Francis, 2001, p. 269.

Kato, R.: Drug Metab. Apoc. 3:1, 1974.

Beckett, AH, şi colab.: J. Pharm. Pharmacol. 23:62S, 1971.

Menguy, R., şi colab.: Nature 239:102, 1972.

Conney, AH: Pharmacol. Rev. 19:317, 1967.

Snyder, R. şi Remmer, H.: Pharmacol. Acolo. 7:203, 1979.

Parke, DV: În Parke, DV (ed.). Inducţia enzimatică. Londra, Plenum Press, 1975, p. 207.

Estabrook, RW şi Lindenlaub, E. (eds.): The Induction of Drug Metabolism. Stuttgart, Schattauer Verlag, 1979.

Hansten, PD: Interacţiuni medicamentoase, ed. a 4-a. Philadelphia, Lea & Febiger, 1979, p. 38.

Laenger, H. şi Detering, K.: Lancet 600, 1974.

Skolnick, JL, şi colab.: JAMA 236:1382, 1976.

Dent, CE, şi colab.: Br. Med. J. 4:69, 1970.

Yeung, CY şi Field, CE: Lancet 135, 1969.

Jenne, J., et al.: Life Sci. 17:195, 1975.

Pantuck, EJ, şi colab.: Science 175:1248, 1972.

Pantuck, EJ, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 14:259, 1973.

Vaughan, DP, şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 3:279, 1976.

Kolmodin, B., şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 10:638, 1969.

Jeffrey, WH, şi colab.: JAMA 236:2881, 1976.

Gelboin, HV, and Ts'o, POP (eds.): Polycyclic Hydrocarbons and Cancer: Environment, Chemistry, Molecular and Cell Biology. New York, Academic Press, 1978.

Vesell, ES şi Passananti, GT: Drug Metab. Dispos. 1:402, 1973.

Anders, MW: Ann. Rev. Pharmacol. 11:37, 1971.

Kehoe, WA: Pharmacist's Letter, 18:#180905, septembrie 2002.

Hewick, D. şi McEwen, J.: J. Pharm. Pharmacol. 25:458, 1973.

Casy, AF: În Burger, A. (ed.). Chimie medicinală, partea 1, ed. a 3-a. New York, Wiley-Interscience, 1970, p. 81.

George, CF, şi colab.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 4:74, 1972.

Breimer, DD, şi Van Rossum, JM: J. Pharm. Pharmacol. 25:762, 1973.

Low, LK şi Castagnoli, N., Jr.: Annu. Rep. Med. Chim. 13:304,

1978.

Testa, B. şi Jenner, P.: J. Pharm. Pharmacol. 28:731, 1976.

Belpaire, FM, şi colab.: Xenobiotica 5:413, 1975.

Woolhouse, NM, şi colab.: Xenobiotica 3:511, 1973.

Drayer, DE: US Pharm. (Ed. Hosp.) 5:H15, 1980.

Pierides, AM, şi colab.: Lancet 2:1279, 1975.

Gabriel, R. şi Pearce, JMS: Lancet 2:906, 1976.

Gallois-Montbrun, S., Schneider, B., Chen, Y., şi colab.: J. Biol. Chim. 277(42):39953, 2002.

Stein, DS şi Moore, KH: Pharmacotherapy 21(1), 11, 2001.

Sweeny, DJ, Lynch, G., Bidgood şi colab.: Drug Metab. Dispos. 28(7):737, 2000.

LECTURĂ SELECTATĂ

Aitio, A. (ed.): Reacţii de conjugare în biotransformarea medicamentelor. Amsterdam, Elsevier, 1978.

Anders, MW (ed.): Bioactivation of Foreign Compounds. New York, Academic Press, 1985.

Baselt, RC, şi Cravey, RH: Dispoziţie de medicamente şi substanţe chimice toxice la om. Foster City, CA, Institutul de Toxicologie Chimică, 1995.

Benford, DJ, Bridges, JW şi Gibson, GG (eds.): Drug Metabolism-From Molecules to Man. Londra, Taylor şi Francis, 1987.

Brodie, BB şi Gillette, JR (eds.): Concepts in Biochemical Pharmacology, Part 2. Berlin, Springer-Verlag, 1971.

Caldwell, J.: Reacţii de conjugare în metabolismul compusului străin. Drug Metab. Rev. 13:745, 1982.

Caldwell, J. şi Jakoby, WB (eds.): Baza biologică a detoxifierii. New York, Academic Press, 1983.

Caldwell, J. şi Paulson, GD (eds.): Foreign Compound Metabolism. Londra, Taylor şi Francis, 1984.

Creasey, WA: Eliminarea drogurilor la oameni. New York, Oxford University Press, 1979.

DeMatteis, F. şi Lock, EA (eds.): Selectivity and Molecular Mechanisms of Toxicity. Londra, Macmillan, 1987.

Dipple, A., Micheijda, CJ şi Weisburger, EK: Metabolismul agenţilor cancerigeni chimici. Pharmacol. Acolo. 27:265, 1985.

Drayer, DE: Metaboliți activi din punct de vedere farmacologic ai medicamentelor şi ai altor compuşi străini. Drugs 24:519, 1982.

Dutton, GJ: Glucuronidarea medicamentelor şi a altor compuşi. Boca Raton, FL, CRC Press, 1980.

Estabrook, RW, şi Lindenlaub, E. (eds.): Induction of Drug Metabolism. Stuttgart, Schattauer Verlag, 1979.

Ferraiolo, BL, Mohler, MA şi Gloff, CA (eds.): Farmacocinetica şi metabolismul proteinelor. New York, Plenum Press, 1992.

Gibson, GG şi Skett, P.: Introducere în metabolismul medicamentelor. Londra, Chapman & Hall, 1986.

Gorrod, JW (ed.): Drug Toxicity. Londra, Taylor şi Francis, 1979.

Gorrod, JW şi Damani, LA (eds.): Biological Oxidation of Nitrogen in Organic Molecules. Chichester, Marea Britanie, Ellis Horwood, 1985.

Gorrod, JW, Oelschlager, H. şi Caldwell, J. (eds.): Metabolism of Xenobiotics. Londra, Taylor şi Francis, 1988.

Gram, TE (ed.): Metabolismul extrahepatic al medicamentelor şi al altor compuşi străini. New York, SP Medical şi Ştiinţific, 1980.

Guengerich, FP: Analiza şi caracterizarea enzimelor de metabolizare a medicamentelor. În Hayes, AW (ed.). Principii şi metode de toxicologie, ed. a III-a. New York, Raven Press, 1994.

Guengerich, FP (ed.): Mammalian Cytochromes P-450, vol. 1 şi 2. Boca Raton, FL, CRC Press, 1987.

Hathway, DE: Mecanisme de carcinogeneză chimică. Londra, Butterworths, 1986.

Hodgson, E. şi Levi, PE (eds.): A Textbook of Modern Toxicology. New York, Elsevier, 1987.

Humphrey, MI şi Ringrose, PS: Peptide şi medicamente înrudite: o revizuire a absorbţiei, metabolismului şi excreţiei lor. Drug Metab. Rev. 17:283, 1986.

Jakoby, WB (ed.): Detoxifiere şi metabolismul medicamentelor. Metode Enzimol. 77: 1981.

Jakoby, WB (ed.): Enzymatic Basis of Detoxification, voi. 1 şi 2. New York, Academic Press, 1980.

Jakoby, WB, Bend, JR şi Caldwell, J. (eds.): Metabolic Basis of Detoxification: Metabolism of Functional Groups. New York, Academic Press, 1982.

Jeffrery, EH: Metabolismul uman al medicamentelor. De la biologia moleculară la om. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993.

Jenner, P. şi Testa, B.: Influenţa factorilor stereochimici asupra dispoziţiei drogurilor. Drug Metab. Apoc. 2:117, 1973.

Jenner, P. şi Testa, B. (eds.): Concepts in Drug Metabolism, Parts A and B. New York, Marcel Dekker, 1980, 1981.

Jerina, DM (ed.): Drug Metabolism Concepts. Washington, DC, Societatea Americană de Chimie, 1977.

Jollow, DJ şi colab. (eds.): Intermediari reactivi biologici: formare, toxicitate şi inactivare. New York, Plenum Press, 1977.

Kauffman, FC (ed.): Reacţii de conjugare-deconjugare în metabolismul şi toxicitatea medicamentelor. Berlin, Springer-Verlag, 1994.

Klaasen, CD (ed.): Casarett & Doull's Toxicology, a 5-a ed. New York, McGraw-Hill, 1996.

La Du, BN, Mandel, HG şi Way, EL (eds.): Fundamentele metabolismului şi eliminarea medicamentelor. Baltimore, Williams & Wilkins, 1971.

Low, LK şi Castagnoli, N.: Drug biotransformations. În Wolff, ME (ed.). Burger's Medicinal Chemistry, Partea 1, ed. a 4-a. New York, Wiley- Interscience, 1980, p. 107.

Mitchell, JR şi Horning, MG (eds.): Metabolismul şi toxicitatea medicamentelor. New York, Raven Press, 1984.

Monks, TJ şi Lau, SS: Intermediari reactivi şi semnificaţia lor toxicologică. Toxicology 52:1, 1988.

Mulder, GJ (ed.): Sulfate Metabolism and Sulfate Conjugation. Londra, Taylor şi Francis, 1985.

Nelson, SD: Factori chimici şi biologici care influenţează biotransformarea medicamentelor. În Wolff, ME (ed.). Burger's Medicinal Chemistry, Partea 1, ed. a 4-a. New York, Wiley-Interscience, 1980, p. 227.

Nelson, SD: Activarea metabolică şi toxicitatea medicamentului. J. Med. Chim. 25:753, 1982.

Ortiz de Montellano, PR (ed.): Cytochrome P-450: Structure, Mechanism, and Biochemistry. New York, Plenum Press, 1986.

Pacifici, GM şi Pelkonen O. (eds.): Interindividual Variability in Human Drug Metabolism, New York, Taylor & Francis, 2001.

Parke, DV: Biochimia compuşilor străini. New York, Pergamon Press, 1968.

Parke, DV şi Smith, RL (eds.): Drug Metabolism: From Microbe to Man. Londra, Taylor şi Francis, 1977.

Paulson, GD, şi colab. (eds.): Xenobiotic Conjugation Chemistry. Washington, DC, Societatea Americană de Chimie, 1986.

Reid, E. şi Leppard, JP (eds.): Izolarea şi detectarea metaboliţilor de droguri. New York, Plenum Press, 1983.

Sato, R. şi Omura, T. (eds.): Cytochrome P-450. New York, Academic Press, 1978.

Schenkman, JB şi Greim, H. (eds.): Cytochrome P450. Berlin, Springer-Verlag, 1993.

Schenkman, JB şi Kupfer, D. (eds.): Hepatic Cytochrome P-450 Monooxygenase System. New York, Pergamon Press, 1982.

Siest, G. (ed.): Drug Metabolism: Molecular Approaches and Pharmacological Implications. New York, Academic Press, 1985.

Singer, B. şi Grunberger, D.: Molecular Biology of Mutagens and Carcinogens. New York, Plenum Press, 1983.

Snyder, R., şi colab. (eds.): Biological Reactive Intermediates II, Parts A and B. New York, Plenum Press, 1982.

Snyder, R., şi colab. (eds.): Intermediari reactivi biologici III: Modele animale şi boli umane, părţile A şi B. New York, Plenum Press, 1986.

Tagashira, Y. şi Omura, T. (eds.): P-450 and Chemical Carcinogenesis. New York, Plenum Press, 1985.

Testa, B. şi Caldwell, J. (eds.): Metabolismul medicamentelor şi al altor xenobiotice. Londra, Academic Press, 1995.

Testa, B. şi Jenner, P.: Metabolismul medicamentelor: aspecte chimice şi biochimice. New York, Marcel Dekker, 1976.

Timbrell, JA: Principii de toxicologie biochimică. Londra, Taylor şi Francis, 1982.

Williams, RT: Mecanisme de detoxifiere, ed. a 2-a. New York, Wiley, 1959.

JOAN M. BEALE, JR.

Evoluţiile biotehnologiei în ultima vreme au fost destul de dramatice. Anii dintre 1999 şi 2001 au fost martorii unei creşteri extraordinare a numărului de produse farmaceutice legate de biotehnologie în curs de dezvoltare şi o serie de medicamente noi importante au progresat prin studii şi în clinică. O bună reflectare a impactului biotehnologiei este baza de date GenBank. GenBank este un depozit electronic de informaţii despre secvenţele genelor, în special secvenţele de nucleotide ale ADN-ului complementar (ADNc), reprezentând ARN-ul mesager (ARNm) şi clonele genomice care au fost izolate şi secvenţiate de oamenii de ştiinţă din întreaga lume.1,2 Creşterea bazei de date GenBank a fost rapidă şi a crescut constant1992. descrieţi grafic aceste rate de creştere.

În octombrie 2008, Pharmaceutical Research and Manufacturers Association (PhRMA) a raportat că 633 de medicamente derivate din biotehnologie au fost testate în diferite etape şi că aproape 100 de boli sunt vizate de cercetările efectuate de 144 de companii şi de Institutul Naţional al Cancerului. Dintre acestea — toate sunt în studii pe oameni sau aşteaptă aprobarea Food and Drug Administration (FDA) — 244 sunt medicamente noi pentru cancer, 162 sunt medicamente noi pentru boli infecţioase, 59 sunt medicamente noi pentru boli autoimune, 18 sunt medicamente noi pentru tulburări neurologice şi 34 sunt medicamente noi pentru imunodeficienţa umană şi imunodeficienţa umană (HIV) (SIDA) şi afecţiunile conexe.4 PhRMA a raportat, de asemenea, aproape 200 de medicamente noi destinate uzului pediatric.5 Medicamentele aprobate derivate din biotehnologie tratează sau ajută, de asemenea, să prevină infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, scleroza multiplă (SM), leucemia, hepatita, artrita reumatoidă, cancerul mamar, insuficienţa cardiacă, diabetul, fibroza limfatică, cancerul limfatic (CF) şi alte boli. Numărul de produse biotehnologice în curs de dezvoltare pentru o mare varietate de boli este ilustrat în Figura 4.3.

Proiectul Genomului Uman, un efort internaţional de a obţine hărţi genetice complete, inclusiv secvenţe de nucleotide, ale fiecăruia dintre cei 24 de cromozomi umani, a generat multe cunoştinţe şi tehnologii noi. Este minunat să considerăm că în cei doar 30 de ani de la 1972, ştiinţa a ajuns în stadiul încercării de vindecare genetică pentru unele boli, cum ar fi CF şi tulburările de imunodeficienţă.

O BIOTEHNOLOGIE ŞI ÎNGRIJIRI FARMACEUTICE

Deoarece afectează medicina şi îngrijirea farmaceutică, biotehnologia a modificat pentru totdeauna procesul de descoperire a medicamentelor şi gândirea despre îngrijirea pacientului. Programele extinse de screening au condus cândva la descoperirea medicamentelor pe compuşi naturali sau sintetici. Acum, procesul de descoperire a medicamentelor condus de ADN-ul recombinant (rDNA) începe să ofere noi căi pentru prepararea unor medicamente vechi. De exemplu, insulina, odată preparată prin izolarea din ţesutul pancreatic al speciilor bovine sau porcine, poate fi acum preparată într-o formă pură identică cu insulina umană. De asemenea, hormonul uman de creştere (hGH), cândva izolat din glandele pituitare ale defunctului, poate fi acum preparat în formă pură. Sistemele recombinante, cum ar fi acestea, oferă loturi de medicament cu randament ridicat, reproductibile şi dozare uniformă pentru pacienţi.

O LITERATURA DE BIOTEHNOLOGIE

Există multe surse bune de literatură despre biotehnologie pentru farmacist şi chimist medicinal. Acestea acoperă subiecte precum probleme de management în biotehnologie,6-14 implementarea instrucţiunilor privind biotehnologia în educaţie,15-22 costurile medicamentelor biotehnologice,23-26 implementarea într-un cadru de practică,27-42 aspecte de reglementare,43-46 evaluarea şi formularea produsului,47,48 conformitatea pacientului,49,50 şi găsirea unui număr suplimentar de informaţii51-53. texte,54-60 articole de recenzie,61-65 şi un catalog de referinţă de resurse generale.66 Orice manual bun de biochimie este, de asemenea, o resursă utilă.

O BIOTEHNOLOGIE ŞI DEZVOLTARE DE NOI MEDICAMENTE

Instrumentele biotehnologiei sunt, de asemenea, folosite în căutarea de noi ţinte biologice pentru medicamentele disponibile în prezent, precum şi pentru descoperirea de noi molecule biologice cu utilitate terapeutică. Clonarea moleculară a receptorilor noi poate oferi acces la instrumente extraordinare pentru testarea medicamentelor (de exemplu, receptorii adrenergici), în timp ce clonarea unui nou factor de creştere ar putea furniza un nou agent terapeutic. Biotehnologia este, de asemenea, utilizată pentru a verifica compuşii pentru activitatea biologică. Prin folosirea clonată şi

perechi de baze de secvenţe

Perechi de baze pe an

Figura 4.1 • Creşterea anuală a GenBank în perechi de baze.

Figura 4.2 • Creşterea anuală a GenBank în termeni de secvenţe de gene.

Figura 4.3 • Aprobările anuale ale medicamentelor şi vaccinurilor derivate din biotehnologie.

gene exprimate, este posibil să se genereze proteine receptor pentru a facilita screening-ul cu randament ridicat al medicamentelor in vitro sau în sisteme de cultură celulară, mai degrabă decât în animale sau ţesuturi. Biotehnologia este investigată în abordări complet noi ale luptei împotriva bolilor umane, inclusiv utilizarea de oligonucleotide antisens şi terapii de înlocuire a genelor pentru tratamentul bolilor precum CF şi utilizarea anticorpilor monoclonali (MAb) pentru tratamentul cancerului.

Biotehnologia cuprinde multe subdiscipline, inclusiv genomica, proteomica, terapia genică, moleculele la comandă, proiectarea de medicamente asistată de computer şi farmacogenomica. Un obiectiv al biotehnologiei la începutul secolului 21 este eliminarea paradigmei „un singur medicament se potriveşte tuturor" pentru îngrijirea farmaceutică.58

Medicamentele care sunt elaborate prin metode biotehnologice sunt proteine şi, prin urmare, necesită o manipulare specială. Există câteva cerințe de bază ale îngrijirii farmaceutice pentru farmacistul care lucrează cu produse derivate biotehnologic41:

O înțelegere a modului în care manipularea şi stabilitatea produselor biofarmaceutice diferă de alte medicamente pe care le eliberează farmaciştii

Cunoştinţe despre pregătirea produsului pentru uzul pacientului, inclusiv reconstituirea sau amestecarea, dacă este necesar

Educaţia pacientului cu privire la boală, beneficiile medicamentului biofarmaceutic prescris, potenţialele efecte secundare sau interacţiunile medicamentoase de care trebuie să fie conştienţi şi tehnicile de autoadministrare

Consilierea pacientului cu privire la problemele de rambursare care implică un produs scump

Monitorizarea pacientului pentru complianţă

Farmacistul trebuie să menţină o cunoaştere adecvată a agenţilor produşi prin metodele biotehnologiei şi să rămână „în buclă" pentru noile dezvoltări. Limbajul biotehnologiei cuprinde chimia organică, biochimia, fiziologia, farmacologia, chimia medicinală, imunologia, biologia moleculară şi microbiologia. Un farmacist a studiat în toate aceste domenii şi este gata să folosească aceste abilităţi pentru a oferi îngrijire farmaceutică cu agenţi biotehnologici atunci când este necesar.

Tehnicile cheie care au deschis uşa către arena biotehnologiei sunt cele ale ADNr-ului, cunoscut şi sub numele de inginerie genetică. Tehnicile ADNr permit oamenilor de ştiinţă să manipuleze programarea genetică, să creeze noi genomi şi să extragă material genetic (gene) dintr-un organism şi să-l introducă în altul pentru a produce proteine.

0BIOTEHNOLOGIA A

ADN RECOMBINANT

De la începuturile sale la mijlocul anilor 1970, tehnologia ADN-ului recombinant (rDNA) 67-74 (ingineria genetică) a condus o mare parte din cercetarea fundamentală şi dezvoltarea practică a moleculelor şi proteinelor noi de medicamente. Tehnologia rDNA oferă capacitatea de a izola materialul genetic din orice sursă şi de a-l introduce în celule (plante, fungice, bacteriene, animale) şi chiar animale şi plante vii, unde este exprimat ca parte a genomului organismului receptor. Înainte de a discuta despre tehnicile de inginerie genetică, este relevantă o trecere în revistă a unora dintre elementele de bază ale acidului nucleic celular şi chimiei proteinelor.75-77.

Majoritatea componentelor care contribuie la homeostazia celulară sunt proteine – atât de mult încât mai mult de jumătate din greutatea uscată a unei celule este proteine. Histonele, enzimele celulare, sistemele de transport membranar şi imunoglobulinele sunt doar câteva exemple de proteine care îndeplinesc funcţiile biologice ale unei celule umane vii. Proteinele sunt structuri tridimensionale hidratate, dar la nivelul lor cel mai de bază, sunt compuse din secvenţe liniare de aminoacizi care se pliază pentru a crea caracteristicile spaţiale ale proteinei. Aceste secvenţe liniare sunt numite structura primară a proteinei şi sunt codificate din ADN prin ARN. Secvenţa de flux de informaţii ADN ARN proteina a fost, de mulţi ani, numită „Dogma centrală" biologică.78,79 Secvenţa specifică de aminoacizi este

codificată în gene. Genele sunt segmente discrete de ADN liniar care compun cromozomii din nucleul unei celule. Proiectul genomului uman a dezvăluit că există între 30.000 şi 35.000 de gene funcţionale într-un om, cuprinzând aproximativ 3.400.000.000 de perechi de baze (bp).80

După cum este descris în Figura 4.4, în nucleul celulei, ADN-ul dublu catenar suferă un proces de transcripţie (catalizat de ARN polimerază) pentru a produce o moleculă monocatenară de pre-ARNm. Endonucleazele excizează apoi secvenţele de ARN nefuncţionale numite introni, din pre- ARNm, pentru a produce ARNm funcţional. În citoplasmă, complexele ARNm cu ribozomii şi codonii sunt citite şi traduse în proteine. Procesul de sinteză a proteinelor în Escherichia coli începe cu activarea aminoacizilor ca derivaţi de ARN de transfer de aminoacil (ARNt). Toţi cei 20 de aminoacizi suferă această activare, o adenozină

etapă dependentă de trifosfat (ATP) catalizată de aminoacil-ARNt sintetaza. Iniţierea implică matriţa ARNm, ARNt N-formilmetionil, codonul de iniţiere (AUG), factorii de iniţiere şi subunităţile ribozomale. Alungirea are loc (folosind mai mulţi factori de alungire), ARNt-urile aminoacil fiind selectate prin recunoaşterea codonilor lor specifici şi formând noi legături peptidice cu aminoacizii vecini. Când biosinteza proteinei specifice este terminată, un codon de terminare în ARNm este recunoscut şi factorii de eliberare decuplează proteina din complexul de alungire. În cele din urmă, proteina este pliată şi are loc procesarea post-translaţională.81,82 Procesele care ar putea fi utilizate în această etapă includ îndepărtarea reziduurilor iniţiale şi a secvenţelor de semnalizare, proteoliza, modificarea reziduurilor terminale şi ataşarea fosfatului, metilului, carboxilului, sulfatului, carbohidraţilor sau grupărilor protetice care ajută la atingerea finală a grupurilor tridimensionale ale proteinei. Proteinele Chaperone specializate pot, de asemenea, să direcţioneze formarea tridimensională. Modificările posttranslaţionale apar în celulele mamiferelor din reticulul endoplasmatic sau din aparatul Golgi înainte ca proteina să fie transportată din celulă. Majoritatea modificărilor posttranslaţionale apar numai la organismele superioare, nu şi la bacterii. Sistemul de codoni genetici cu trei baze este bine cunoscut şi a fost conservat printre toate organismele. Acest lucru permite procedurilor ADNr să funcţioneze şi facilitează dezvoltarea unui model pentru secvenţa de aminoacizi a unei proteine prin corelarea cu secvenţa de codon a genomului.

Tehnologia ADN recombinant

Tehnicile fundamentale implicate în lucrul cu ADNr includ izolarea sau copierea unei gene; inserarea genei precise într-un vector transmisibil care poate fi transcris, amplificat şi propagat de către maşina biochimică a celulei gazdă; transferul acestuia către acea celulă gazdă; şi facilitarea transcripţiei în ARNm şi traducerea în proteine. ADN-ul donat poate fi, de asemenea, îndepărtat sau modificat prin utilizarea unei endonucleză de restricţie adecvată. Deoarece genele codifică limbajul proteinelor, în teorie, este posibil să se creeze orice proteină dacă se poate obţine o copie a genei corespunzătoare. Metodele ADNr necesită următoarele83:

O metodă eficientă pentru scindarea și reunirea legăturilor fosfodiesterice pe fragmente de ADN (gene) derivate dintr-o serie de surse diferite

Vectori sau purtători adecvați capabili să se replica atât pe ei înșiși, cât și ADN-ul străin legat de ei

Un mijloc de introducere a ADNr într-o celulă bacteriană, de drojdie, de plantă sau de mamifer

Proceduri de screening și selectare a unei clone de celule care a dobândit molecula de ADNr dintr-o populație mare de celule

Există două metode principale pentru donarea ADN84 folosind biblioteci genomice și ADNc ca surse primare de fragmente de ADN, care, respectiv, reprezintă fie ADN-ul cromozomial al unui anumit organism, fie ADNc preparat din ARNm prezent într-o celulă, țesut sau organ dat. În prima metodă, o bibliotecă de fragmente de ADN este creată din genomul unei celule, care reprezintă toate genele prezente. Biblioteca este apoi analizată împotriva sondelor speciale de ADN. Lizarea conținutului genomic pentru a genera fragmente de diferite dimensiuni și compoziții, dintre care unele ar trebui să conțină secvențele genetice care codifică activitatea specifică pe care o caută, creează biblioteca. Cu cunoașterea secvenței de proteine pe care o specifică gena, pot fi sintetizate sonde ADN care ar trebui să hibridizeze cu fragmentele corespunzătoare din bibliotecă. Prin etichetarea sondelor cu etichete fluorescente sau radioactive, moleculele de sondă care hibridizează și formează ADN cu dublu elicoidal pot fi identificate și izolate electroforetic. ADN-ul din bibliotecă poate fi apoi amplificat printr-o tehnică cum ar fi reacția în lanț a polimerazei (PCR), inserat într-un vector și transferat într-o celulă gazdă. O comparație a acestor metode este dată în Tabelul 4.1.

A doua metodă majoră pentru donarea ADN-ului reprezintă doar gene care sunt exprimate84 la un moment dat și implică mai întâi izolarea ARNm care codifică secvența de aminoacizi a proteinei de interes. Tratarea ARNm cu enzima virală transcriptază inversă în prezența trifosfaților nucleozidici (NTPs) determină sintetizarea unei catene de ADN complementar matricei ARNm, oferind

TABELUL 4.1 Caracteristicile bibliotecilor genomice versus cADN

abp, perechi de baze.

un hibrid ARN-ADN. Catena de ARN este descompusă în condiții alcaline, producând o moleculă monocatenar de ADN. Reacția ADN-polimerazei dă o catenă complementară sau de copiere a ADN-ului (ADNc), care la fuziunea unei secvențe promotoare poate fi atașată la un vector de transport. Figura 4.5 prezintă aceste reacții.

Dacă secvența de aminoacizi a unei proteine (și, prin urmare, secvența codonului) este cunoscută, sinteza automată a ADN-ului prin mijloace chimice sau enzimatice reprezintă o a

treia modalitate prin care genele pot fi modificate. Această metodă este utilă numai pentru proteine relativ mici. În principiu, pentru prepararea unei biblioteci genomice, originea celulară a ADN-ului nu este o problemă, în timp ce originea celulară a ARNm este esenţială pentru prepararea unei biblioteci de ADNc. Prin urmare, bibliotecile genomice variază de la specie la specie, dar nu de la ţesut la ţesut din cadrul acelei specii. ADNc variază în funcţie de ţesut şi de etapele de dezvoltare ale celulelor, ţesuturilor sau speciilor. O altă distincţie importantă este că fragmentul de ADN din cromozomii eucarioţi va conţine exoni (segmente care codifică proteine) şi introni (segmente necodificatoare între exoni), în timp ce în ADNc, intronii sunt despărţiţi.

ARNm

Sinteza ADN, ARNm ca matrice

Hibrid ARN-ADN

Baza (descompune ARN-ul)

ADN

ADN polimeraza

Figura 4.6 • Mecanismul unei reacţii de endonuclează de restricţie.

Endonucleaze de restricţie84,85

Endonucleaza de restricţie (sau enzima de restricţie) este probabil cel mai bine descrisă ca un set de „foarfece moleculare" în natură. Endonucleazele de restricţie sunt enzime bacteriene care, după cum sugerează şi numele, scindează legăturile interne fosfodiester ale unei molecule de ADN. Locul de clivaj de pe un segment de ADN se află într-o secvenţă specifică de nucleotide de aproximativ 6 până la 8 pb. Au fost descoperite peste 500 de endonucleaze de restricţie, iar acestea reacţionează cu mai mult de 100 de situsuri de clivaj diferite. Reacţia chimică a endonucleazei de restricţie eliberează capătul 3' al unei baze ca alcool şi capătul 5' ca monofosfat. Reacţia generală este prezentată în Figura 4.6.

Locurile de recunoaştere pentru endonucleazele de restricţie sunt secvenţe palindromice specifice ale ADN85 cu lungimea nu mai mare de 8 pb. Un număr dintre aceste palindroame sunt enumerate în Tabelul 4.2. Un palindrom este o secvenţă de litere care se citeşte la fel înainte şi înapoi, de exemplu: „Un om, un plan, un canal: Panama!", „ADN-terren", „A văzut Hannah albine? Hannah a văzut-o." Endonucleazele de restricţie scindează ADN-ul la locurile palindromice pentru a produce mai multe tipuri de tăieturi:

5' CCTAGl

5' CCTAGG 3' 5' CCTAG 3'

3' GGATCC 5' 3' GATCC 5'

3' Gt

Aceste tăieturi produc un capăt C/C „lipicios” care este relativ uşor de ligat cu capete complementare ale altor molecule de ADN. O tăietură dintr-o endonuclează precum HaeIII:

5' CClGG 3' 5' CC GG 3'

3' GGtCC 5' 3' GG CC 5'

necesită metode mai complicate pentru a lega în ADN-ul vector. Siturile de clivaj palindromic pentru unele enzime de restricţie selectate sunt prezentate în Tabelul 4.2. Săgeata arată locul de clivaj. Endonucleazele de restricţie sunt un grup robust de enzime care formează o cutie de instrumente pentru investigatorii care lucrează în domeniul ingineriei genetice. Aproximativ singura avertizare la utilizarea lor este una evidentă: trebuie alese să nu facă tăietura în interiorul genei de interes.

ADN ligaze86

Când gena de interes a fost excizată din ADN-ul său de flancare de către endonucleazele de restricţie corespunzătoare şi ADN-ul vector a fost deschis (folosind aceeaşi endonuclează de restricţie pentru a rupe legăturile fosfodiester), cele două molecule de ADN diferite sunt reunite prin recoacere. În prima etapă a acestui proces, încălzirea derulează ADN-ul dublu catenar al vectorului. ADN-ul de inserţie sau pasager este adăugat la amestecul încălzit, iar răcirea ulterioară facilitează împerecherea catenelor complementare. Apoi, legăturile fosfodiesterice sunt regenerate, legând cele două molecule de ADN, vector şi insert. Un total de patru astfel de legături trebuie reformate, câte două pe fiecare fir la locurile 5’ şi 3’. Acest proces se numeşte ligatură, iar enzimele care catalizează reacţia sunt numite ADN ligaze. În mod obişnuit, ATP sau o altă sursă de energie este necesară pentru a conduce reacţia de ligatură, iar fragmentele linker de ADN sunt utilizate pentru a facilita cuplarea. Există mai multe tipuri diferite de reacţii de ligatură care sunt utilizate, în funcţie de tipul de produs endonuclează de restricţie care s-a format. ADN-ul cu capete lipicios, folosind capete de vector complementare şi capete de inserţie care perechea cu uşurinţă bazele la tăieturi, este probabil cel mai uşor de realizat, deşi există metode de ligatură a soiurilor cu capete tocite, folosind ADN ligaza.

Vectorul84

Există mai multe metode disponibile pentru introducerea ADN-ului în celulele gazdă. Moleculele de ADN care se pot menţine prin replicare se numesc repliconi. Vectorii sunt subseturi de repliconi. În inginerie genetică, vectorul (purtător) este metoda cea mai utilizată pentru inserarea materialului genetic străin sau pasager într-o celulă. Vectorii sunt elemente genetice precum plasmidele sau virusurile care pot fi propagate şi care au fost modificate astfel încât să poată accepta fragmente de ADN străin. În funcţie de vector, ele

pot avea multe alte caracteristici, inclusiv mai multe site-uri de donare (o regiune care conţine mai multe site-uri de enzime de restricţie în care o inserţie poate fi instalată sau îndepărtată), markeri de selecţie şi promotori transcripţionali. ADN-ul pasagerului trebuie să se integreze în ADN-ul celulei gazdă sau să fie transportat în celulă ca parte a unei molecule active biologic care se poate replica independent. Dacă acest rezultat nu este atins, gena inserată nu va fi transcrisă cu succes. Agentul biologic cel mai frecvent utilizat pentru transportul genelor în celulele bacteriene şi de drojdie este plasmida, cum ar fi plasmida bacteriană E. coli pBR322. O plasmidă este o moleculă de ADN extracromozomială circulară mică, dublu catenară, închisă. Această plasmidă conţine 4.361 bp şi poate transporta cantităţi relativ mici de ADN. Plasmidele apar în multe specii de bacterii şi drojdii. Uneori, plasmidele poartă propriile lor gene (de exemplu, genele foarte transmisibile pentru rezistenţa la antibiotice la unele specii bacteriene). O caracteristică importantă a unei plasmide este că are o origine de replicare (ori) care îi permite să se înmulţească independent de ADN-ul unei celule gazdă. Deşi într-o celulă poate exista mai mult de o copie a unei plasmide, numărul de copii este controlat de plasmida însăşi.

Un alt tip de vector de clonare este bacteriofagul (Fig. 4.7). Bacteriofagul A (lambda) posedă un genom de aproximativ 4,9 X 105 bp şi poate împacheta cantităţi mari de material genetic fără a afecta infecţiozitatea fagului. O bibliotecă mare de ADN poate fi creată, ambalată în bacteriofagul A şi, atunci când virusul infectează, introdusă în celule. Hibridizarea este apoi detectată prin screening cu sonde ADN.87 În plus, există vectori speciali numiţi fagemide, vaccinia şi adenovirus pentru donarea în celulele de mamifere şi cromozomi artificiali de drojdie (YAC) care facilitează clonarea în drojdii.88 Diferenţele dintre aceşti vectori se referă la dimensiunea insertului pe care îl vor accepta, metodele de selecţie a clonelor şi metodele de propagare.

Odată ce ADN-ul pasager a fost creat şi vectorul plasmidic tăiat (ambele cu aceeaşi enzimă de restricţie), insertul este legat în plasmidă împreună cu un promotor (o secvenţă scurtă de ADN care îmbunătăţeşte transcripţia genei adiacente). Adesea, o genă care conferă rezistenţă la antibiotice legată de gena dorită este inserată ca instrument de selecţie. Ideea din spatele acestui lucru este că, dacă gena este inserată în locaţia potrivită, celula bacteriană va creşte pe un mediu care conţine antibioticul. Bacteriile care nu conţin gena de rezistenţă şi, prin urmare, nu au gena necesară, nu vor creşte. Acest lucru facilitează sarcina de screening pentru integrarea genei dorite. După ce molecula este legată, vectorul este în cele din urmă o moleculă de ADNr care poate fi inserată într-o celulă gazdă.

Celulele gazdă pot fi bacterii (de exemplu, E. coli), drojdie eucariotă (Saccharomyces cerevisiae) sau linii celulare de mamifere, inclusiv ovar de hamster chinezesc (CHO), rinichi de maimuţă verde africană (VERO) şi rinichi de pui de hamster (BHK). Este uşor să creşti concentraţii mari de bacterii şi celule de drojdie în fermentatoare pentru a produce concentraţii mari de proteine. Sistemele de cultură de celule de mamifere dau de obicei randamente mai slabe de proteine, dar uneori acest lucru este acceptabil, mai ales atunci când produsul necesită modificări cheie posttranslaţionale care nu apar în bacterii. Celulele gazdă care conţin vectorul sunt crescute în culturi la scară mică şi analizate pentru gena

dorită.89 Când este localizată clona care oferă cel mai bun randament proteic, organismul este crescut în condiţii atent controlate şi utilizat pentru a inocula fermentaţii la scară pilot. Parametri precum compoziţia mediului de producţie, pH-ul, aerarea, agitarea şi temperatura sunt investigaţi în această etapă pentru a optimiza fermentaţia. Celulele gazdă se divid, iar plasmidele din ele se reproduc, producând proteina „nouă" dorită. Fermentarea este extinsă în bioreactoare mai mari pentru izolarea pe scară largă a proteinei recombinante. Evident, culturile secretă propriile proteine naturale împreună cu proteina donată. Etapele de purificare sunt necesare înainte ca proteina recombinată să fie adecvată pentru testare ca agent farmaceutic nou, modificat genetic. Odată ce linia de celule gazdă care exprimă gena recombinantă este izolată, este esenţial să se menţină presiunea de selecţie asupra acesteia, astfel încât să nu piardă spontan plasmida. De obicei, această presiune este aplicată prin menţinerea celulelor pe mediu care conţine un antibiotic la care poartă o genă de rezistenţă.

TIPURI DE CLONARE OSOME

O listă a unor tipuri de clonare este dată în Tabelul 4.3.

Clonarea expresiei funcţionale90

Clonarea expresiei funcţionale se concentrează pe obţinerea unui ADNc specific cu funcţie cunoscută. Există multe variaţii ale acestei abordări, dar toate se bazează pe capacitatea de a căuta şi de a izola ADNc pe baza unei activităţi funcţionale care poate fi măsurată (de exemplu, măsurarea electrofiziologică a conductanţelor ionice după exprimarea ADNc-urilor în ovocitele de broaşte). Prin subdivizarea progresivă a cADN-urilor în grupuri şi urmărirea activităţii, este posibil să se obţină o singură clonă cADN care codifică funcţionalitatea. Avantajul clonării expresiei funcţionale este că nu se bazează pe cunoaşterea secvenţei primare de aminoacizi. Acesta este un avantaj clar atunci când se încearcă clonarea proteinelor cu abundenţă scăzută.

Clonarea poziţională90

Clonarea poziţională poate fi utilizată pentru a localiza fragmente de ADN care reprezintă gene înainte de izolarea ADN-ului. Un exemplu de utilizare a clonării poziţionale este clonarea genei responsabile de CF. Prin studierea tiparelor de moştenire a bolii şi apoi comparându-le cu markerii cromozomiali cunoscuţi (analiza linkage), a fost posibil, fără a cunoaşte funcţia genei, să se localizeze gena pe cromozomul 7 uman. Apoi, utilizând o tehnică cunoscută sub numele de mers cromozomal, gena a fost localizată într-o secvenţă de ADN care codifică o proteină de reglare a fibrozei transmembranare cunoscută acum sub denumirea de TR CF. Această proteină, necunoscută anterior, s-a dovedit a fi defectă la pacienţii cu CF şi ar putea explica multe dintre simptomele bolii. Ca şi clonarea funcţională, clonarea poziţională are avantajul că nu este necesară cunoaşterea specifică a proteinei. De asemenea, este direct relevant pentru înţelegerea bolilor umane şi poate oferi noi ţinte biologice importante pentru dezvoltarea medicamentelor şi tratamentul bolii.

Clonarea bazată pe omologie

O altă strategie de clonare implică utilizarea genelor donate anterior pentru a ghida identificarea şi clonarea genelor legate de evoluţie. Această abordare, denumită clonare bazată pe omologie, profită de faptul că secvenţele de nucleotide care codifică domenii funcţionale importante ale proteinelor tind să fie conservate în timpul procesului de evoluţie. Astfel, secvenţele de nucleotide care codifică regiuni implicate cu legarea ligandului sau activitatea enzimatică pot fi utilizate ca sonde care se vor hibridiza cu secvenţe de nucleotide complementare care pot fi prezente pe alte gene care leagă liganzi similari sau au activitate enzimatică similară. Această abordare poate fi combinată cu PCR91,92 pentru a amplifica secvenţele ADN. Utilizarea clonării bazate pe omologie are avantajele că poate fi utilizată pentru a identifica familiile de gene înrudite, nu se bazează pe purificarea sau activitatea funcţională a unei anumite proteine şi poate oferi noi ţinte pentru descoperirea medicamentelor. Utilitatea sa este compensată de posibilitatea ca fragmentul izolat să nu codifice o proteină completă sau funcţională sau că, în ciuda cunoaşterii secvenţei partajate, funcţia reală a clonei poate fi dificil de identificat.

O EXPRESIA ADN-ului clonat

Odată clonat, există multe posibilităţi diferite de exprimare şi manipulare a secvenţelor ADN. Deoarece se referă la utilizarea genelor clonate în procesul de descoperire şi dezvoltare a medicamentelor, există multe modalităţi evidente în care poate fi aplicată expresia secvenţelor ADN. Una dintre cele mai evidente este înlocuirea tehnologiilor mai vechi care implică purificarea proteinelor pentru uz uman, fie din surse animale, fie din subproduse umane, cum ar fi sângele. Un exemplu în acest sens este factorul VIII, o proteină în cascadă de coagulare utilizată pentru tratamentul hemofiliei, tulburări de sângerare legate genetic. Până de curând, singura sursă de factor VIII purificat era sângele uman şi, în mod tragic, înainte ca impactul SIDA să fie pe deplin apreciat, stocurile de factor VIII au devenit contaminate cu HIV-1, ducând la infectarea a până la 75% dintre pacienţii care au primit acest produs. Gena care codifică factorul VIII a fost de atunci donată, iar factorul VIII recombinant este acum disponibil ca produs purificat din celule de mamifere cultivate. Alţi factori de coagulare recombinanţi, inclusiv factorii VIIa şi IX, sunt în curs de dezvoltare şi, împreună cu factorul VIII recombinant, vor elimina riscul de expunere la agenţi patogeni umani.

Alte exemple în care expresia genelor umane clonate oferă alternative la produsele existente anterior includ insulina umană, care este acum un înlocuitor viabil al insulinei purificate bovine şi porcine pentru tratamentul diabetului zaharat, şi hGH, care este utilizată pentru tratamentul deficienţei hormonului de creştere la copii (piticism). Spre deosebire de insulina, hormonii de crestere de la alte specii de animale sunt ineficienti la om; astfel, până când hormonul uman de creştere recombinant a devenit disponibil, singura sursă de hGH a fost glandele pituitare ale cadavrelor. Acest lucru a limitat în mod evident furnizarea de hGH şi, ca şi factorul VIII, a expus pacienţii la o potenţială contaminare cu agenţi patogeni umani. HGH recombinantă (rhGH) poate fi acum produsă prin exprimare în celulele bacteriene.

Expresia genelor clonate poate fi integrată în proiectarea raţională a medicamentelor prin furnizarea de informaţii detaliate despre structura şi funcţia locurilor de acţiune a medicamentului. Odată cu clonarea unei gene vine cunoaşterea secvenţei primare de aminoacizi a unei proteine receptor codificate. Această informaţie poate fi utilizată pentru a modela structura sa secundară şi într-o încercare iniţială de a defini domeniile funcţionale ale proteinei, cum ar fi situsul său de legare a ligandului. Un astfel de model poate servi apoi ca bază pentru proiectarea experimentelor care pot fi utilizate pentru a testa modelul şi pentru a facilita rafinarea ulterioară. De o utilizare deosebită sunt experimentele de mutageneză care utilizează tehnici ADNr pentru a schimba o secvenţă primară de aminoacizi, astfel încât consecinţele să poată fi studiate. În plus, expresia unei proteine ţintă donată poate fi utilizată pentru a genera probe pentru diferite determinări biofizice, cum ar fi cristalografia cu raze X. Această tehnică, care poate oferi informaţii detaliate despre structura moleculară tridimensională a unei proteine, necesită frecvent cantităţi mari de proteină, care, în unele cazuri, este disponibilă numai cu utilizarea sistemelor de expresie recombinante.

La fel ca numeroasele strategii folosite pentru a clona genele, există multe strategii pentru exprimarea lor, care implică utilizarea fie de celule bacteriene sau eucariote şi de vectori specializaţi compatibili cu expresia în celulele gazdă. Deoarece aceste celule nu exprimă în mod normal proteina de interes, această metodologie

Capitolul 4 t Biotehnologia şi descoperirea medicamentelor 127 este adesea denumită expresie heterologă. Este, de asemenea, posibil să se prepare cARN din rDNA, care poate fi apoi utilizat fie pentru exprimare in vitro, fie pentru injectare direct în celule. În prima situaţie, ribozomii purificaţi sunt utilizaţi în eprubetă pentru a converti cARN în proteină; pentru această din urmă situaţie, ribozomii celulari endogeni produc proteina. O dezvoltare relativ nouă pentru expresia genelor clonate este utilizarea animalelor care au gena donată integrată stabil în genomul lor. Astfel de animale transgenice pot produce cantităţi foarte mari de proteine recombinate, care pot fi recoltate din lapte, sânge şi lichid de ascită.

Alegerea unui anumit sistem de expresie depinde de mai mulţi factori. Randamentul de proteine, cerinţele pentru activitatea biologică şi compatibilitatea proteinei exprimate cu organismul gazdă sunt câteva. Un exemplu al problemei de compatibilitate este că bacteriile nu procesează proteinele exact în acelaşi mod ca şi celulele de mamifere, astfel încât expresia proteinelor umane în bacterii nu va produce întotdeauna un produs activ sau orice produs. Cazuri ca acestea pot necesita exprimare în culturi de celule de mamifere. Alegerea unui sistem de expresie reflectă, de asemenea, vectorii disponibili şi organismele gazdă corespunzătoare. O cerinţă de bază pentru expresia heterologă a unei gene donate este prezenţa unui promotor care poate funcţiona în organismul gazdă şi un mecanism pentru introducerea genei donate în organism. Promotorul este locul specific la care ADN polimeraza se leagă pentru a iniţia transcripţia şi este de obicei specific pentru organismul gazdă. Ca şi în donarea genelor, vectorii sunt fie plasmide, fie viruşi care au fost proiectaţi pentru a accepta ADNr şi care conţin promotori care direcţionează expresia ADNr. Tehnicile

de introducere a vectorului în organism variază foarte mult şi depind de dacă cineva este interesat de expresia tranzitorie a genei donate sau de expresia stabilă. În acest din urmă caz, integrarea în genomul gazdei este de obicei necesară; expresia tranzitorie necesită pur şi simplu introducerea vectorului în celula gazdă.

0 MANIPULAREA INFORMAȚIILOR SECVENȚEI ADN

Poate cel mai mare impact al tehnologiei rDNA constă în capacitatea sa de a modifica o secvenţă de ADN şi de a crea molecule complet noi care, dacă sunt reintroduse în genom, pot fi moştenite şi propagate pe perpetuitate. Capacitatea de a modifica o secvenţă de ADN, literalmente într-o eprubetă, la discreţia unui individ, corporaţie sau naţiune, aduce cu sine întrebări importante despre proprietate, etică şi responsabilitate socială. Cu toate acestea, nu există nicio îndoială că beneficiile potenţiale ale tratamentului bolilor umane sunt mari.

Există trei motive principale pentru utilizarea tehnologiei ADNr pentru a modifica secvenţele de ADN. Primul este pur şi simplu să cloneze ADN-ul pentru a facilita manipularea ulterioară. Al doilea este introducerea intenţionată a mutaţiilor, astfel încât efectul specific locului asupra structurii şi funcţiei proteinei să poată fi studiat.93,94 Al treilea motiv este adăugarea sau îndepărtarea secvenţelor pentru a obţine anumite atribute dorite în proteina recombinată. De exemplu, studii recente cu factor VIII arată că proteina conţine o regiune mică de aminoacizi care sunt determinantul major pentru generarea de anticorpi anti-factor VIII într-un sistem imunitar uman. Acest răspuns autoimun al pacientului inhibă activitatea factorului VIII, care este

evident, o complicaţie terapeutică gravă pentru pacienţii care utilizează factor VIII pentru tratamentul hemofiliei. Prin modificarea secvenţei de ADN care codifică, acest determinant, totuşi, secvenţa de aminoacizi poate fi schimbată atât pentru a reduce antigenicitatea moleculei de factor VIII, cât şi pentru a o face transparentă faţă de orice anticorpi anti-factor VIII existenţi (adică, schimbarea epitopului elimină situsurile de recunoaştere a anticorpilor existente).

Este posibilă combinarea elementelor a două proteine într-o nouă proteină recombinată. Proteina rezultată, denumită proteină himerică sau de fuziune, poate avea apoi unele dintre proprietăţile funcţionale ale ambelor proteine originale. Acest lucru este ilustrat în Figura 4.8 pentru doi receptori marcaţi A şi B. Fiecare receptor are domenii funcţionale care sunt responsabile pentru legarea ligandului, integrarea în membrana plasmatică şi activarea căilor de semnalizare intracelulară. Folosind tehnici ADNr, se pot schimba aceste domenii funcţionale pentru a crea receptori himeric care, de exemplu, conţin domeniul de legare a ligandului al receptorului B, dar domeniile de semnalizare transmembranară şi intracelulară ale receptorului A. Aplicarea strategiei proteinei de fuziune este discutată în continuare în legătură cu receptorul hGH (sub „Novel Drug-Screening Strategies") şi cu difteria deitonilexikin.

Un alt motiv pentru combinarea elementelor a două proteine într-o singură proteină recombinantă este de a facilita exprimarea şi purificarea acesteia. De exemplu, glutation S-

transferaza recombinantă (GST), donată de la viermele parazit Schistosoma japonicum, este puternic exprimată în E. coli şi are un situs de legare pentru glutation. Secvenţele heterologe care codifică domeniile funcţionale din alte proteine pot fi fuzionate, în cadru, la capătul carboxi terminal al GST, iar proteina de fuziune rezultată este adesea exprimată la aceleaşi niveluri ca şi GST în sine. În plus, proteina de fuziune rezultată păstrează capacitatea de a lega glutationul, ceea ce înseamnă că cromatografia de afinitate, folosind glutation care a fost legat covalent de agaroză, poate fi utilizată pentru o purificare într-o singură etapă a proteinei de fuziune. Activitatea funcţională a domeniilor heterologe care au fost fuzionate cu GST poate fi atunci

Figura 4.8 • Receptorii himeric.

studiat fie ca parte a proteinei de fuziune, fie separat după tratamentul proteinei de fuziune cu proteaze specifice care se scindează la joncţiunea dintre GST şi domeniul heterolog. Proteinele de fuziune purificate pot fi, de asemenea, utilizate pentru a genera anticorpi la domeniile heterologe şi pentru alte studii biochimice. Uneori, proteinele de fuziune sunt făcute pentru a furniza o proteină recombinată care poate fi uşor de identificat. Un exemplu în acest sens este o tehnică numită etichetare epitop, în care situsurile de recunoaştere a anticorpilor bine caracterizate sunt fuzionate cu proteine recombinante. Proteina recombinată rezultată poate fi apoi identificată prin imunofluorescenţă sau poate fi purificată cu anticorpi care recunosc epitopul.

O NOI ŢINTE BIOLOGICE PENTRU

DEZVOLTAREA MEDICAMENTELOR

Unul dintre rezultatele progresului care a fost realizat în identificarea şi clonarea genelor este că multe proteine codificate de aceste gene reprezintă ţinte complet noi pentru dezvoltarea medicamentelor. În unele cazuri, genele în sine pot reprezenta ţinta finală pentru tratamentul unei boli sub formă de terapie genică. Clonarea genei CF este un exemplu atât de nouă ţintă de medicament, cât şi de genă care ar putea fi utilizată pentru a trata boala. Proteina codificată de această genă, CFTR, este o proteină integrală de membrană necunoscută anterior, care funcţionează ca un canal pentru ionii de clorură. Mutaţiile în CFTR stau la baza patofiziologiei CF şi, în principiu, înlocuirea sau coexprimarea genei defecte cu gena sănătoasă, nemutată ar vindeca boala. De asemenea, este posibil, totuşi, ca, prin înţelegerea structurii şi funcţiei CFTR-ului sănătos, medicamentele să poată fi proiectate să interacţioneze cu CFTR-ul mutant şi să-şi îmbunătăţească funcţia.

O consecinţă importantă a studiului noilor ţinte de medicamente este recunoaşterea faptului că multe ţinte tradiţionale, cum ar fi enzimele şi receptorii, sunt considerabil mai eterogene decât se credea anterior. Astfel, în loc de o enzimă sau receptor, pot exista mai multe subtipuri strâns legate sau izoforme, fiecare cu potenţialul de a reprezenta o ţintă separată de medicament. Acest lucru poate fi ilustrat cu enzima ciclooxigenaza (COX), care este esenţială pentru formarea prostaglandinelor şi care este ţinta aspirinei şi a

medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Până de curând, COX era considerată o singură enzimă, dar studiile farmacologice şi de clonare a genelor au arătat că există cel puţin trei forme de enzime, numite COX-1, COX-2 şi COX-3. Interesant este că sunt reglementate diferenţiat. COX-1 este exprimată constitutiv în multe ţesuturi, în timp ce expresia COX-2 este indusă de procese inflamatorii. Astfel, dezvoltarea agenţilor selectivi COX-2 poate produce AINS cu aceeaşi eficacitate ca agenţii existenţi (neselectivi), dar cu mai puţine efecte secundare, cum ar fi cele asupra mucoasei gastrice.

Elucidarea familiei de receptori adrenergici este un alt exemplu în care studiile de clonare moleculară au relevat o eterogenitate necunoscută anterior, cu consecinţa furnizării de noi ţinte pentru dezvoltarea medicamentelor. Receptorii adrenergici mediază efectele fiziologice ale catecolaminelor epinefrină şi norepinefrină. Ele sunt, de asemenea, ţinta multor medicamente utilizate în tratamentul unor afecţiuni precum insuficienţa cardiacă congestivă, astmul, hipertensiunea arterială,

glaucom şi hipertrofie benignă de prostată. Înainte de clonarea moleculară şi purificarea receptorilor adrenergici, clasificarea farmacologică a acestei familii de receptori a constat din patru subtipuri: «2, /31 şi ft. Ini.

clonarea iniţială a receptorului ^-adrenergic în 1986 şi studiile ulterioare de clonare a genelor au evidenţiat cel puţin nouă subtipuri: ft, ^2, ft, «1A, «1B, ^1d, a2A, a2B şi a:c (Capitolul 16).

Dovezile că există nouă subtipuri de receptori adrenergici sunt foarte importante în ceea ce priveşte înţelegerea fiziologiei receptorilor adrenergici şi dezvoltarea medicamentelor care pot interacţiona selectiv cu aceste subtipuri. De exemplu, în cazul p-aminoclonidinei agonist ^2, un agent folosit pentru a scădea presiunea intraoculară (PIO) în tratamentul glaucomului, acum poate fi posibil să se explice unele dintre efectele secundare farmacologice ale medicamentului (de exemplu, bradicardie şi sedare) prin invocarea interacţiunilor cu subtipurile adiţionale de receptori ^2-adrenergici. Un interes considerabil este posibilitatea ca aceste efecte farmacologice (adică scăderea IOP, bradicardie şi sedare) să fie mediate fiecare de unul dintre cele trei subtipuri diferite de „2-receptori. Dacă acest lucru este adevărat, ar putea fi posibil să se dezvolte un agonist „2-subtip selectiv care să scadă IOP, dar să nu provoace bradicardie sau sedare. De asemenea, ar putea fi chiar posibil să se profite de farmacologie şi să se dezvolte agenţi ^2-adrenergici care scad selectiv ritmul cardiac sau produc sedare.

Descoperirea subtipurilor de receptori şi enzime prin studiile de clonare moleculară pare a fi mai degrabă regula decât excepţia şi oferă o multitudine de potenţiale noi ţinte de medicamente (Tabelul 4.4). De remarcat doar câteva: au fost clonate 5 subtipuri de receptori de dopamină, înlocuind 2 definite farmacologic (Capitolul 13); Au fost donate 7 subtipuri de receptori de serotonină, înlocuind 3; Au fost izolate 4 gene care codifică receptorii pentru prostaglandina E2, inclusiv 12 variante alternative de îmbinare a ARNm; şi 3 receptori pentru factorul de creştere a nervilor au fost donaţi, înlocuind 1.

0 NOIVE STRATEGII DE DEPISTARE A DROGURILOR

Combinaţia dintre expresia heterologă a ADN-ului clonat, clonarea moleculară a noilor ţinte biologice şi capacitatea de a manipula secvenţe de gene a creat noi instrumente puternice care pot fi aplicate procesului de descoperire şi dezvoltare a medicamentelor. În aplicaţia sa cea mai simplă, capacitatea de a exprima pur şi simplu ţinte de proteine receptoare nou identificate oferă un mijloc nou de obţinere a informaţiilor care pot fi dificil, sau chiar imposibil, de obţinut din sistemele biologice native mai complexe. Există un motiv pentru asta. O proteină nou identificată poate fi exprimată izolat. Chiar şi pentru subtipurile de enzime sau receptori strâns înrudite, expresia heterologă a subtipului individual poate furniza date care sunt specifice pentru subtipul care este exprimat, în timp ce datele din sistemele biologice native vor reflecta suma subtipurilor individuale care pot fi prezente.

Avantajul potenţial al exprimării heterologe este ilustrat în Figura 4.9 pentru interacţiunea unui medicament cu mai multe situsuri de legare. În panoul A, care poate reprezenta datele

Figura 4.9 • Date complicate de la legarea la mai multe subtipuri de receptor versus acţiunea de masă clasică.

obţinute dintr-un sistem biologic nativ, datele sunt complexe, iar curba reflectă interacţiunile medicamentului cu două populaţii de receptori: una cu afinitate mare, reprezentând 50% din populaţia totală de receptori, şi una cu afinitate scăzută, reprezentând restul de 50%. Contribuţiile individuale ale acestor două populaţii de receptori sunt indicate în panoul B, care ar putea reflecta, de asemenea, datele obţinute dacă ADNr-ul care codifică aceşti doi receptori ar fi exprimat individual într-un sistem de expresie heterolog. Deşi în unele cazuri, datele, ca în panoul A, pot fi analizate cu succes, adesea nu pot, mai ales dacă sunt prezente mai mult de două subtipuri sau dacă oricare subtip reprezintă mai puţin de 10% din populaţia totală de receptori sau dacă afinităţile medicamentului pentru cele două populaţii de receptori diferă de mai puţin de 10 ori.

Un alt motiv important pentru integrarea expresiei heterologe în strategiile de screening al medicamentelor este că datele pot fi obţinute de obicei pentru proteina ţintă umană, mai degrabă decât pentru un substitut animal. Acest lucru nu înseamnă că preparatele de organe sau modelele animale vor fi înlocuite total. Cu toate acestea, în scopul identificării compuşilor de plumb şi al optimizării selectivităţii, afinităţii etc., utilizarea sistemelor de expresie recombinantă oferă câteva avantaje evidente.

Prin combinarea expresiei heterologe cu teste funcţionale noi, este posibilă creşterea atât a specificităţii, cât şi a randamentului (numărul de compuşi care pot fi analizaţi pe unitate de timp). De exemplu, au fost dezvoltate gene reporter care răspund la diferiţi mesageri secundari intracelulari, cum ar fi activarea proteinelor care leagă nucleotidele de guanină (proteine G) şi nivelurile de adenozin monofosfat ciclic (cAMP) sau calciu. O abordare a dezvoltării de noi teste funcţionale implică utilizarea regiunilor promotoare din ADN care controlează transcrierea genelor. Această abordare este exemplificată de elementul de

răspuns cAMP (CRE). Aceasta este o secvenţă de ADN definită în mod specific, care este un situs de legare pentru proteina de legare a elementului de răspuns cAMP (CREB). În starea nestimulată, legarea CREB la CRE împiedică transcrierea şi exprimarea genelor care îl urmează (Fig. 4.10). Când CREB este fosforilat de protein kinaza A (PKA) dependentă de cAMP, totuşi, conformaţia sa se schimbă, permiţând transcripţia şi exprimarea genei din aval. Astfel, creşterile de cAMP intracelular, precum cele cauzate de receptorii care activează adenilil ciclaza (de exemplu, jB-adrenergic, vasopresină etc.), vor stimula activitatea PKA, care, la rândul său, are ca rezultat fosforilarea CREB şi activarea transcripţiei genelor.

În natură, există un număr limitat de gene a căror activitate este reglată de un CRE. Din punct de vedere biologic, totuşi, expresia aproape oricărei gene poate fi reglată într-un mod dependent de cAMP dacă este plasată în aval de un CRE, folosind tehnici rDNA. Dacă produsele exprimării genei din aval pot fi detectate cu uşurinţă, ei pot servi ca reporteri pentru orice receptor sau enzimă care poate modula formarea cAMP în celulă. Genele care codifică cloramfenicol acetil transferaza (CAT), luciferaza şi ^-galactozidaza sunt trei exemple de potenţiale „gene reporter", ale căror produse pot fi detectate cu uşurinţă. Au fost dezvoltate teste enzimatice sensibile pentru toate aceste enzime; astfel, orice modificare a transcripţiei lor va fi reflectată rapid de modificările activităţii enzimatice. Prin coexprimarea genei reporter împreună cu genele care codifică receptorii şi enzimele care modulează formarea cAMP, este posibil să se obţină măsuri funcţionale foarte sensibile ale activării enzimei sau receptorului coexprimat.

Un alt exemplu de utilizare a unei gene reporter pentru screening-ul de droguri de mare capacitate este testul tehnologiei de selecţie şi amplificare a receptorilor (r-SAT). Acest test profită de faptul că activarea mai multor clase diferite de receptori poate provoca proliferarea celulară. Dacă genele pentru astfel de receptori sunt legate de o genă reporter, cum ar fi ^-galactozidaza, activitatea reporterului va fi crescută pe măsură ce numărul de celule creşte ca o consecinţă a activării receptorului. Iniţial, o limitare a acestui test a fost că a funcţionat numai cu receptori care se cuplatau în mod normal la proliferarea celulară; prin realizarea unei mutaţii într-una dintre proteinele mesager secundar implicate în răspunsul proliferativ, totuşi, a fost posibil să se obţină suplimentar

Proteina care leagă CRE (CREB)

Element de răspuns cAMP

Figura 4.10 • Activarea transcripției de către un element de răspuns cAMP (CRE). CREB este fosforilat de protein kinaza dependentă de cAMP.

receptorii să lucreze în acest test. Această proteină al doilea mesager, Gq, a fost donată şi a fost realizată o himeră recombinantă care a inclus o parte a unui alt mesager secundar cunoscut sub numele de Gi. În celulele native, receptorii care activează Gi nu sunt cunoscuți pentru stimularea proliferării celulare, dar atunci când astfel de receptori sunt coexprimați în testul r-SAT cu Gq himeric, activitatea lor poate fi măsurată.

O strategie similară care implică proteine himerice a fost utilizată pentru receptorii ale căror căi de semnalizare ale mesagerului doi nu sunt clar înțelese. De exemplu, dezvoltarea potențialilor agenți terapeutici care acționează asupra receptorului hGH a fost dificilă din cauza lipsei unui test de semnalizare bun. Activitatea funcțională a altor receptori care sunt legați structural şi funcțional de receptorul hormonului de creştere poate fi măsurată, totuşi, într-un test de proliferare celulară. Un astfel de receptor care a fost donat este receptorul murin pentru factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF). Prin realizarea unui receptor himeric recombinant care conține domeniul de legare a ligandului receptorului hGH cu domeniul de cuplare al mesagerului secund al receptorului mureină G-CSF, a fost posibilă stimularea proliferării celulare cu hGH.

În plus față de furnizarea unui ecran farmacologic util pentru analogii de hGH, construcția acestui receptor himeric oferă o perspectivă considerabilă asupra mecanismului de activare a receptorului hormonului de creştere indus de agonist. Domeniul de legare a hormonului de creştere este clar localizat la capătul amino extracelular al receptorului, în timp ce

domeniile transmembranare şi intracelulare sunt implicate în procesul de transducţie a semnalului. S-a determinat, de asemenea, că transducţia cu succes a semnalului necesită dimerizarea receptorului de către agonist (adică, interacţiunea simultană a două molecule de receptor cu o moleculă de hormon de creştere). Pe baza acestor informaţii, a fost utilizată o strategie bazată pe mecanism pentru proiectarea potenţialilor antagonişti. Astfel, analogii de hGH au fost preparaţi, au fost incapabili să producă dimerizarea receptorului şi s-au dovedit a fi antagonişti puternici.

O PRELUCRAREA PROTEINEI RECOMBINANTE

Procesarea conţinutului de fermentaţie pentru a izola o proteină recombinată este adesea o operaţie dificilă, care necesită la fel de multă artă ca şi ştiinţă. În bulionul de fermentaţie se găsesc celule bacteriene întregi, celule lizate, fragmente celulare, nucleotide, proteine bacteriene normale, proteina recombinată şi componentele mediului de particule. Dacă a fost utilizată o bacterie Gram-negativă, cum ar fi E. coli, pot fi prezente endotoxine lipopolizaharide (pirogeni). Când sunt utilizate culturi de celule animale, se presupune în mod obişnuit că particulele de virus pot fi prezente. Viruşii pot fi introduşi şi de nutrienţii culturii, generaţi de o linie celulară infectată sau introduşi de serul animal. Purificarea unei proteine ADNr, menţinând în acelaşi timp factorii care o menţin în conformaţia sa tridimensională activă din acest amestec, poate fi dificilă, deoarece fiecare pas trebuie proiectat pentru a se asigura că proteina rămâne intactă şi activă farmacologic. Trebuie concepute teste care să permită evaluarea activităţii proteinei la fiecare etapă de purificare. În consecinţă, structura şi activitatea proteinei recombinante trebuie luate în considerare în toate etapele de purificare şi trebuie efectuate teste pentru a măsura cantitatea de proteină intactă purificată.

O schemă generală pentru purificarea unei proteine ADNr este următoarea95:

Îndepărtarea particulelor. Particulele pot fi îndepărtate prin centrifugare, filtrare, ultrafiltrare şi filtrare în flux tangenţial. Particulele de virus pot fi inactivate prin încălzire dacă peptida ADNr poate tolera procedura.

Concentraţie. Volumul amestecului este redus, ceea ce creşte concentraţia conţinutului. Adesea, concentrarea este realizabilă prin etapa de filtrare, mai ales dacă se utilizează ultrafiltrarea.

Purificarea iniţială. Purificarea iniţială a amestecului se realizează uneori prin precipitarea proteinelor, folosind o creştere lentă, în trepte, a puterii ionice a soluţiei (sărare). Sulfatul de amoniu este o sare tipică care poate fi utilizată în soluţii apoase reci. Solvenţii organici miscibili cu apă, cum ar fi acidul tricloracetic şi polietilenglicolul (PEG) modifică constanta dielectrică a soluţiei şi, de asemenea, afectează precipitarea proteinelor.

Purificare intermediară. În această etapă, proteinele pot fi dializate împotriva apei pentru a îndepărta sărurile care au fost utilizate în etapa de precipitare. Cromatografia cu schimb de ioni este utilizată pentru a efectua o separare oarecum brută a proteinelor pe baza comportamentului lor într-un gradient de pH sau sare pe rășină. Un alt pas care poate fi luat

este cromatografia de excludere a mărimii (filtrare pe gel). Gelurile cu limite adecvate de greutate moleculară pot produce o separare oarecum cu rezoluţie scăzută a proteinelor cu greutatea moleculară dorită. Dacă o proteină bacteriană nativă care a fost transportată până aici are aproape aceeaşi greutate moleculară ca şi proteina ADNr, nu va avea loc nicio separare.

Purificare finală. Purificarea finală implică de obicei utilizarea cromatografiei de înaltă rezoluţie, de obicei cromatografiei lichide de înaltă performanţă. O abundenţă de faze staţionare comerciale permite diferite tipuri de cromatografie de adsorbţie (fază normală şi inversă), cromatografia de schimb ionic, cromatografia de imunoafinitate, cromatografia de interacţiune hidrofobă şi cromatografia de excludere a mărimii. Fracţiile de proteine sunt colectate pur şi simplu atunci când eluează din coloană şi sunt concentrate şi testate pentru activitate.

Sterilizare şi formulare. Acest pas poate fi realizat prin ultrafiltrare pentru a elimina pirogenii sau prin încălzire dacă proteina poate rezista. Formularea poate implica reconstituirea în soluţii stabile pentru administrare sau determinarea condiţiilor optime de stabilitate atunci când sunt prezentate pentru studii clinice.

Factorii de complicare includ (a) proteinele care se desfăşoară într-o conformaţie inactivă în timpul procesării (este posibil să nu fie posibilă replierea corectă a proteinei) şi (b) proteaze care sunt produse în mod obişnuit de celulele bacteriene, de drojdie şi de mamifere, care pot degrada parţial proteina.

0 FARMACEUTICE ALE AGENŢILOR PRODUCEŢI DE ADN-UL RECOMBINANT

Metodele ADNr au facilitat producerea de proteine foarte pure, utile din punct de vedere terapeutic. Proprietăţile fizico-chimice şi farmaceutice ale acestor agenţi sunt cele ale proteinelor, ceea ce înseamnă că farmaciştii trebuie să înţeleagă chimia (şi chimia instabilităţii) proteinelor pentru a stoca, manipula, distribui, reconstituie şi administra aceste medicamente proteice. Instabilităţile dintre proteine pot fi fizice sau chimice. În primul caz, proteina se poate lipi de vasele de sticlă sau flocula, modificând doza pe care o va primi pacientul. În acest din urmă caz, reacţiile chimice care au loc asupra proteinei pot modifica tipul sau stereochimia aminoacizilor, pot schimba poziţia legăturilor disulfurice, pot scinda lanţurile peptidice în sine şi pot modifica distribuţia sarcinii proteinei. Oricare dintre acestea poate provoca desfacerea (denaturarea) proteinei şi pierderea activităţii, făcând molecula inutilă ca medicament. Instabilitatea chimică poate fi o problemă în timpul etapelor de purificare a unei proteine, când molecula poate fi supusă la acizi sau baze, dar instabilitatea poate apărea la punctul de administrare când, de exemplu, o proteină liofilizată este reconstituită. Farmacistul trebuie să înţeleagă câteva concepte despre instabilitatea chimică şi fizică a proteinelor pentru a prezice şi a gestiona potenţialele probleme.

Instabilitatea chimică a proteinelor67

Vezi Figura 4.11.

Hidroliză. Reacţiile hidrolitice ale legăturilor peptidice pot rupe lanţul polimeric. Reziduurile de aspartat se hidrolizează de 100 de ori mai repede în acizi diluaţi decât alţi aminoacizi în aceleaşi condiţii. Ca regulă generală a hidrolizei peptidelor, legăturile Asp-Pro > Asp-X sau X-Asp. Această proprietate a Asp este probabil rezultatul unei funcţii autocatalitice a grupării carboxil a catenei laterale Asp. Asn, Asp, Gln şi Glu se hidrolizează excepţional de uşor dacă apar lângă Gly, Ser, Ala şi Pro. În cadrul acestor grupări, Asn şi Gln accelerează hidroliza mai mult la pH scăzut, în timp ce Asp şi Glu hidrolizează cel mai uşor la pH ridicat, atunci când grupările carboxil ale catenei laterale sunt ionizate.

Deamidarea. Gln şi Asn suferă reacţii hidrolitice care deamidează lanţurile lor laterale. Aceste reacţii transformă reziduurile neutre de aminoacizi în altele încărcate. Gln este convertit în Glu şi Asn în Asp. Tipul de aminoacid este schimbat, dar lanţul nu este scindat. Acest proces este, în mod eficient, izomerizarea secvenţei primare şi poate influenţa activitatea biologică. Reacţia de deamidare a reziduurilor de Asn este accelerată în condiţii de pH neutru sau alcalin. Un intermediar imid ciclic cu cinci membri format prin atacul intramolecular al atomului de azot asupra carbonilului carbonil al lanţului lateral Asn este accelerantul. Imida ciclică se hidrolizează spontan pentru a da un amestec de reziduuri - peptida aspartil şi o izoformă.

Racemizarea. Reacţiile de racemizare catalizate de baze pot apărea în oricare dintre aminoacizi, cu excepţia glicinei, care este achirală. Racemizările produc proteine cu amestecuri de configuraţii Land D-aminoacizi. Reacţia are loc în urma extragerii «-hidrogenului din aminoacid pentru a forma un carbanion. După cum ar fi de aşteptat, stabilitatea carbanionului controlează viteza reacţiei. Asp, care suferă racemizare printr-un intermediar imid ciclic, racemizează de 105 ori mai repede decât Asn liber. Prin comparaţie, alţi aminoacizi dintr-o proteină racemizează de aproximativ 2 până la 4 ori mai repede decât omologii lor liberi.

^-Eliminare. Proteinele care conţin Cys, Ser, Thr, Phe şi Lys sunt supuse unei eliminări uşoare în condiţii alcaline care facilitează formarea unui «-carbanion.

Oxidare. Oxidarea poate avea loc la aminoacizii Met şi Cys care conţin sulf şi la aminoacizii aromatici His, Trp şi Tyr. Aceste reacţii pot apărea în timpul procesării proteinelor, precum şi în timpul depozitării. Metionina (CH3-S-R) este oxidabilă la pH scăzut cu peroxid de hidrogen sau oxigen molecular pentru a produce un sulfoxid (R-SO-CH3) şi o sulfonă (R-SO2-CH3). Gruparea tiol a Cys (R-SH) poate suferi oxidare succesivă la acidul sulfenic corespunzător (R-SOH), disulfură (R-S-S-R), acid sulfinic (R-SO2H) şi acid sulfonic (R-SO3H). Mai mulţi factori, inclusiv pH-ul, influenţează aceste reacţii. Grupările libere —SH pot fi transformate în legături disulfurice (—S—S—) şi invers. În fenomenul de schimb de disulfuri, legăturile disulfurice se rup şi se reformează în diferite poziţii, provocând plierea incorectă a proteinei. Schimbările majore în structura tridimensională a peptidei pot desfiinţa activitatea. Se crede că oxidarea inelelor aromatice ale reziduurilor His, Trp şi Tyr are loc cu diferite enzime oxidante.

Modificările chimice nu sunt singura sursă de instabilitate a proteinelor. O proteină este un polimer mare, globular, care există în anumite forme specifice de structură secundară, terțiară și cuaternară. O proteină nu este o structură fixă, rigidă. Molecula este în mișcare dinamică, iar structura prelevează o serie de spațiu tridimensional. În timpul acestei mișcări, legăturile intramoleculare necovalente se pot rupe, reforma și rupe din nou, dar forma generală rămâne centrată în jurul unui minim de energie care reprezintă cel mai probabil (și activ din punct de vedere farmacologic) conformator al moleculei. Orice modificare majoră a conformației poate desființa activitatea proteinei. Moleculele mici de medicament nu demonstrează această problemă. O proteină globulară se pliază în mod normal, astfel încât grupările hidrofobe sunt direcționate spre interior, iar grupările hidrofile sunt direcționate spre exterior. Acest aranjament facilitează solubilitatea în apă a proteinei. Dacă proteina normală se desfășoară, se poate replia pentru a produce modificări ale legăturilor de hidrogen, ale sarcinii și ale efectelor hidrofobe. Proteina își pierde structura globulară, iar grupările hidrofobe pot fi repoziționate spre exterior. Proteina desfășurată poate suferi ulterior interacțiuni fizice ulterioare. Pierderea structurii globulare a unei proteine este denumită denaturare.

Denaturarea este, de departe, aspectul cel mai larg studiat al instabilității proteinelor. În acest proces, plierea tridimensională a moleculei native este perturbată la nivelul structurii terțiare și, eventual, secundare. Când o proteină se denaturează, structura fizică se modifică mai degrabă decât compoziția chimică. Proteina în mod normal globulară se desfășoară, expunând reziduuri hidrofobe și eliminând structura tridimensională nativă. Factorii care afectează denaturarea proteinelor sunt temperatura, pH-ul, tăria ionică a mediului, includerea de substanțe dizolvate organice (uree, săruri de guanidină, acetamidă și formamidă) și prezența solvenților organici precum alcoolii sau acetona. Denaturarea poate fi reversibilă sau ireversibilă. Dacă proteina denaturată își poate recăpăta forma nativă atunci când denaturantul este îndepărtat prin dializă, va avea loc denaturarea reversibilă. Proteinele denaturate sunt în general insolubile în apă, nu au activitate biologică și devin susceptibile la hidroliză enzimatică. Interfața aer-apă prezintă o suprafață hidrofobă care poate facilita denaturarea proteinelor. Interfețe ca acestea sunt întâlnite în mod obișnuit în dispozitivele de livrare a medicamentelor și pungile intravenoase (IV).

Adsorbția de suprafață a proteinelor este caracterizată prin aderența proteinei la suprafețe, cum ar fi pereții recipientelor

Hidroliza-Deamidare

carbanion intermediar

Planar sp2 hibridizat

Figura 4.11 • A. Reacţii de descompunere a proteinelor. B. ^-Eliminare.

a formei de dozare şi a dispozitivelor de eliberare a medicamentului, ampulelor şi tubului IV. Proteinele pot adera la sticlă, materiale plastice, cauciuc, polietilenă şi clorură de polivinil. Acest fenomen se numeşte floculare. Suprafeţele interioare ale pompelor de livrare IV şi ale pungilor de livrare IV prezintă probleme speciale de acest fel. Proteinele floculate nu pot fi dozate corect.

Agregarea rezultă atunci când moleculele de proteine, în soluţie apoasă, se autoasociează pentru a forma dimeri, trimeri, tetrameri, hexameri şi agregate macromoleculare mari. Autoasociarea depinde de pH-ul mediului, precum şi de compoziţia solventului, rezistenţa ionică şi proprietăţile dielectrice. Cantităţi moderate de denaturanţi (sub concentraţia care ar provoca denaturarea) pot provoca, de asemenea, agregarea proteinelor. Intermediarii parţial desfăşuraţi au tendinţa de a se agrega. Soluţiile concentrate de proteine, cum ar fi o imunoglobulină pentru injecţie, se pot agrega cu timpul de depozitare pe raft. Prezenţa particulelor în preparat este indiciul farmacistului că soluţia de anticorpi este defectă.

Precipitaţia are loc de obicei împreună cu denaturarea. Au fost efectuate investigaţii detaliate cu insulină, care formează un precipitat fin divizat pe pereţii unui dispozitiv de perfuzie sau ai recipientului său pentru forma de dozare. Se crede că insulina suferă denaturarea la interfaţa aer-apă, facilitând procesul de precipitare. Concentraţia ionului de zinc, pH-ul şi prezenţa adjuvanţilor precum protamina afectează, de asemenea, reacţia de precipitare a insulinei.

Imunogenitatea medicamentelor produse biotehnologic97,98

Proteinele, prin însăşi natura lor, sunt antigene. O proteină umană, inofensivă la concentraţia sa fiziologică tipică, poate prezenta proprietăţi imunogene complet diferite atunci când este administrată în concentraţia mai mare care ar fi utilizată ca medicament. Cu excepţia cazului în care o proteină derivată din biotehnologie este concepută pentru a fi 100% complementară cu forma umană, ea va diferi între mai mulţi epitopi majori. Proteina poate avea modificări ale secvenţei sale de aminoacizi (substituţii ale unui aminoacid cu altul). Pot exista adăugări sau deleţii de aminoacizi, grupări metionil N-terminale, modele de pliere incorecte sau anormale sau oxidarea unei catene laterale care conţine sulf a unei metionine sau a unei cisteine. În plus, atunci când o proteină a fost produsă prin utilizarea unui vector bacterian, o cantitate finită de material imunoreactiv poate trece în produsul final. Toate aceste elemente enumerate contribuie la antigenicitatea unei proteine produse biotehnologic. Când este administrat unui pacient uman, sistemul imunitar al gazdei va reacţiona la proteină exact aşa cum ar face la un atac microbian şi o va neutraliza. Acesta este motivul pentru care au fost întreprinse cercetări pentru a crea medicamente 100% proteice umane, cum ar fi insulina, pe care pacienţii vor trebui să le ia mult timp. În plus, unele dintre cele mai promiţătoare produse biotehnologice, MAbs, sunt produse la şoareci prin utilizarea genelor umanizate pentru a evita reacţia umană la anticorpul de şoarece.

O LIVRARE ŞI FARMACOCINETICA PRODUSELOR BIOTEHNOLOGICE99

Ca şi în cazul oricărei clase de medicamente, chimistul şi farmacistul medicinal trebuie să fie preocupaţi de parametrii de absorbţie, distribuţie, metabolism şi excreţie (ADME) ai medicamentelor proteice. Medicamentele produse prin biotehnologie adaugă complexităţi care nu sunt întâlnite cu moleculele de medicamente „tradiţionale" cu greutate moleculară mică. Parametrii ADME sunt necesari pentru a calcula parametrii farmacocinetici şi farmacodinamici pentru o anumită proteină. Ca şi în cazul oricărui medicament, aceşti parametri sunt esenţiali în calcularea dozei optime pentru un răspuns dat, determinarea cât de des trebuie administrat medicamentul pentru a obţine o stare de echilibru şi ajustarea dozei pentru a obţine cel mai bun timp posibil de rezidenţă la receptor (parametri farmacodinamici).

Livrarea de medicamente cu greutatea moleculară şi proprietăţile proteinelor în corpul uman este o sarcină complexă. Calea orală nu poate fi utilizată cu o proteină, deoarece aciditatea stomacului îi va cataliza hidroliza, cu excepţia cazului în care medicamentul este acoperit enteric. Legăturile peptidice sunt labile din punct de vedere chimic, iar enzimele proteolitice care sunt prezente în întregul corp pot ataca şi distruge medicamentele proteice. Hidroliza şi descompunerea peptidazei apar, de asemenea, în timpul transportului membranei prin endoteliul vascular, la locul de administrare şi la locurile de reacţie din ficat, sânge, rinichi şi majoritatea ţesuturilor şi fluidelor corpului. Este posibil să se evite aceste enzime prin saturarea lor cu concentraţii mari de medicament sau prin coadministrarea inhibitorilor de peptidază. Poate apărea şi metabolismul oxidativ al inelelor aromatice şi oxidarea sulfului. Proteinele se descompun de obicei în fragmente mici care sunt uşor hidrolizate, iar aminoacizii individuali sunt asimilaţi în noi peptide. Un obstacol potenţial serios pentru un profil farmacocinetic este tendinţa proteinelor administrate ca medicamente de a se lega de proteinele plasmatice, cum ar fi albumina serică. Dacă se întâmplă acest lucru, ei intră într-un nou compartiment de biodistribuţie din care pot ieşi încet. În prezent, căile de administrare disponibile pentru medicamentele proteice sunt în mare parte subcutanate (SC) şi intramusculare (IM). Multe cercetări în desfăşurare sunt direcţionate spre a face medicamentele peptidice mai biodisponibile. Un exemplu în acest sens este conjugarea interleukinei-2 (IL-2) cu PEG. Aceste aşa-numite proteine pegilate tind să aibă un clearance de eliminare mai lent şi un t1/2 mai lung decât IL-2 singur. O altă strategie utilizată este instalarea unui fragment de zahăr protetic pe peptidă. Partea de zahăr va ajusta coeficientul de partiţie al medicamentului, făcându-l probabil mai solubil în apă.

O PRODUSE MEDICAMENTE RECOMBINANTE

Hormonii

INSULINA UMANĂ, RECOMBINANTĂ100-102

Insulina umană a fost prima macromoleculă biologică activă farmacologic care a fost produsă prin inginerie genetică. FDA a aprobat medicamentul în 1982 pentru tratamentul

diabetului zaharat de tip 1 (dependent de insulină) (vezi capitolul 27). Proteina insulinei este o polipeptidă cu două catene care conţine 51 de resturi de aminoacizi. Lanţul A este compus din 21 de aminoacizi, iar lanţul B conţine 30. Molecula de insulină umană are trei legături disulfurice, CysA7 la CysB7, CysA20 la CysB19 şi o legătură intracatenară, CysA6 la CysA11. Insulina este secretată de celulele jB ale insulelor pancreatice Langerhans, iniţial ca un singur lanţ peptidic numit proinsulină. Scindarea enzimatică a propeptidei eliberează insulina.

Din punct de vedere istoric, insulina a fost izolată din surse bovine sau porcine. Utilizarea acestor agenţi nu a fost lipsită de dificultăţi. Atât insulina porcină, cât şi cea bovină diferă în secvenţa de aminoacizi, Ala înlocuind Thr la capătul C-terminal al lanţului B uman (B30). Insulina bovină diferă, de asemenea, ca secvenţă de insulina umană, Ala înlocuind Thr la A8 şi Val înlocuind izoleucina la A10. Aceste diferenţe, deşi ar părea mici, au ca rezultat reacţii imunologice la unii pacienţi. Ajustările la formularea insulinei bovine şi porcine au condus la produse care au diferit ca timp de debut, timp până la scăderea maximă a glucozei şi durata de acţiune. Aceşti parametri au fost variaţi prin adăugarea de protamină şi zinc (care a produs o insulină sub formă de particule cu o durată mai lungă de acţiune) şi ajustarea pH-ului la neutralitate, care a stabilizat preparatul. Insulinele au fost caracterizate ca obişnuite (Iletin de scurtă durată, 4-12 ore), semilentă (durată ultrascurtă), lente (intermediară [1-3 ore până la vârf, durată de 24 de ore]) şi ultralente (durată prelungită). O formă suplimentară de insulină a fost NPH (protamină neutră Hagedorn), care a avut un timp intermediar de debut şi un timp până la vârf (1-3 ore) şi o durată lungă de acţiune (16-24 ore).

Producerea unei insuline recombinate care nu se poate distinge din punct de vedere chimic şi fizic de hormonul pancreatic uman a fost o realizare majoră. Problema cu imunoreactivitatea a fost eliminată, conţinutul de pirogeni al produsului ADNr este nul, insulina nu este contaminată cu alte peptide, iar hormonul poate fi biosintetizat în cantităţi mai mari. Insulina umană (rADN) este disponibilă sub formă de Humulin, Novolin şi mai mulţi analogi care diferă în profilurile lor farmacocinetice. Humulina este produsă prin utilizarea E. coli recombinantă; Novolin este preparat folosind S. cerevisiae recombinant, o drojdie. Au existat modificări în procedura de producţie de la biosinteza iniţială cu succes. Înainte de 1986, Humulin a fost produs prin crearea a doi vectori diferiţi, unul pentru lanţul A şi unul pentru lanţul B şi inserarea lor în E. coli. Lanţul A şi lanţul B ar fi secretate în mediu, iar cele două au fost unite chimic pentru a forma insulină ADNr. Astăzi, întreaga genă a proinsulinei este folosită pentru a crea un organism recombinant, iar peptida de legătură din proinsulină este scindată de două enzime (o endopeptidază şi o carboxipeptidază B), producând insulină (pentru detalii vezi capitolul 27).

ADNr-ul insulinei este disponibil în mai multe103 forme. Insulina lispro (Humalog) are un debut mai rapid (15-30 minute) şi o durată de acţiune mai scurtă (3-6,5 ore) decât insulina umană obişnuită (debut 30-60 minute, durata 6-10 ore). Este eficient atunci când este administrat cu 15 minute înainte de masă, spre deosebire de insulina obişnuită, care trebuie injectată cu 30 de minute înainte de masă. În lispro, aminoacizii B28Pro şi B29Lys sunt

schimbați. Insulina aspart (NovoLog), cu debut 15 până la 30 de minute, durata de la 3 până la 6,5 ore, cu o singură substituție de aminoacizi a Asp cu Pro la B28, este eficientă atunci când este administrată cu 5 până la 10 minute înainte de masă. Agentul cu acțiune ultra lungă, insulina glargin, are Asp la A21 înlocuit cu Gly și are două resturi Arg adăugate la capătul C-terminal al lanțului B. Insulina glargin, administrată subcutanat, are o durată de acțiune de 24 până la 48 de ore. Alterarea bazicității acestui agent face ca acesta să precipite la pH neutru, creând un efect de depozit.

ADNr-ul insulinei a avut mare succes. Singura problemă a apărut la pacienții care folosesc de multă vreme insulină porcină sau bovină. Unii pacienți care au trecut la insulina umană ADNr raportează dificultăți în „simțirea nivelului de glucoză", iar acești pacienți au nevoie de consiliere suplimentară în utilizarea hormonului recombinant.

GLUCAGON104

Hormonul glucagon (GlucaGen) este biosintetizat în pancreas ca o proteină cu greutate moleculară mare din care macromolecula activă este eliberată prin clivaj proteolitic. Glucagonul este un singur lanț de 29 de aminoacizi și se opune în general acțiunilor insulinei. Glucagonii bovini și porcine, care posedă structuri identice cu glucagonul uman, sunt utilizați de ani de zile. Forma rDNA a fost aprobată de FDA pentru utilizare în hipoglicemia severă și ca ajutor de diagnostic radiologic. Glucagonul relaxează mușchii netezi din tractul gastrointestinal (GI), scăzând motilitatea gastrointestinală și îmbunătățind calitatea examinărilor radiologice. În tratamentul hipoglicemiei severe la diabeticii insulinodependenți, GlucaGen determină ficatul să transforme glicogenul în glucoză. Lăsată netratată, hipoglicemia severă (reacții de scădere a zahărului din sânge) poate provoca pierderea prelungită a conștienței și poate fi fatală. Medicamentul ADNr are avantajul că nu există nicio șansă de a dobândi encefalopatie spongiformă bovină din terapia cu glucagon. Această afecțiune, cunoscută și sub numele de boala vacii nebune, este cauzată de un prion despre care se suspectează că infectează țesutul pancreasului animal.

Hormonul uman de creștere,

RECOMBINANT105-106

hGH este o proteină esențială pentru creșterea și dezvoltarea normală la om. HGH afectează multe aspecte ale dezvoltării și metabolismului uman, inclusiv creșterea longitudinală, reglarea (creșterea) sintezei și lipolizei proteinelor și reglarea (scăderea) metabolismului glucozei. hGH a fost folosită ca medicament din anii 1950 și a avut un succes deosebit în tratamentul deficienței clasice de hormon de creștere, insuficienței renale cronice, sindromului Turner, insuficienței lactației la femei și sindromului Prader-Willi. În lunga sa istorie, hormonul a avut un succes remarcabil și nu a avut efecte secundare.

Forma primară a hGH în circulație este o proteină neglicozilata de 22 kDa, produsă în hipofiza anterioară și compusă din 191 de resturi de aminoacizi legate prin punți disulfură în două bucle peptidice. Structura hGH este globulară, cu patru regiuni «-helicoidale antiparalele. HGH endogenă este compusă din aproximativ 85% din monomerul de 22 kDa,

5% până la 10% dintr-un monomer de 20 kDa şi 5% dintr-un amestec de dimeri, oligomeri şi alte forme modificate legaţi cu disulfură. De la sfârşitul anilor 1950, hGH a fost izolată din extracte hipofizare ale cadavrelor. Un prion asociat preparatului a fost suspectat de a provoca boala Creutzfeldt-Jakob, o tulburare neurologică degenerativă fatală.

Prima utilizare a rhGH a fost raportată în 1982. Preparatele de rhGH au fost produse pentru prima dată în E. coli. Aceste preparate au conţinut o metionină terminală şi 192 de aminoacizi. Secvenţa naturală a rhGH a fost produsă de atunci în cultura de celule de mamifere (şoarece).

Somatrem, primul preparat recombinant, introdus în 1985, conţine secvenţa primară naturală de 191 de aminoacizi plus un reziduu de metionil la capătul N-terminal. Produsele cu somatropină conţin toate secvenţa de 191 de aminoacizi şi sunt identice cu hGH produsă de glanda pituitară. Structura cristalină tridimensională arată că proteina este oblata, cu majoritatea lanţurilor sale laterale de aminoacizi nepolare proiectând spre interiorul moleculei. Acest rhGH este identic din punct de vedere farmacologic cu hGH natural.

Majoritatea formulărilor actuale de rhGH sunt furnizate sub formă liofilizată şi trebuie reconstituite înainte de injectare. De obicei, 5 până la 10 mg de proteină sunt furnizate într-un tampon de glicină pulbere şi/sau manitol fosfat. Preparatul se reconstituie cu apa sterila pentru preparate injectabile, iar stabilitatea produsului este destul de buna. Dacă este păstrată la 2°C până la 8°C, rhGH va rămâne stabilă timp de 2 ani.

rhGH suferă un metabolism rapid, previzibil in vivo în rinichi şi ficat. Din punct de vedere chimic, metaboliţii sunt cei aşteptaţi pentru orice peptidă: deamidarea Asn şi Gln şi oxidarea Met, Trp, His şi Tyr.

HORMON FOLICULO-STIMULATOR107-108

Hormonii foliculo-stimulatori de gonadotropină (FSH), folitropina alfa (Gonal-F) şi folitropina beta (Follistim), sunt produşi în lobul anterior al glandei pituitare. FSH poate funcţiona în două moduri. Pe de o parte, determină creşterea spermatogenezei la bărbaţi. Pe de altă parte, împreună cu estrogenul şi hormonul luteinizant (LH), stimulează creşterea şi dezvoltarea foliculară la femei. În consecinţă, FSH poate fi util în tratamentul infertilităţii.

FSH este membru al unei superfamilii de proteine, toate legate structural, care include LH, gonadotropina corionică şi hormonul de stimulare a tiroidei (TSH). Este un heterodimer, subunitatea a conţine 92 de aminoacizi, iar subunitatea [3 conţine 111 aminoacizi. Proteina este destul de puternic glicozilată şi are o masă moleculară de aproximativ 35 kDa. Sursa tradiţională pentru izolarea FSH a fost urina postmenopauză, care a furnizat un preparat care a fost mai puţin de 5% pur şi a fost contaminat semnificativ cu LH. FSH uman recombinant (rhFSH) este produs într-o linie celulară de mamifer, CHO.

Folitropina a şi folitropina [3 sunt aceleaşi proteine, dar diferă în ceea ce priveşte modul în care sunt formulate. Ambele preparate sunt liofilizate. Forma a este formulată cu zaharoză (ca un agent de modificare a volumului şi un lioprotector) şi componentele tamponului

fosfat. Forma [3 conţine zaharoză, cu citrat de sodiu ca stabilizator şi polisorbat 20 ca lioprotector şi dispersant. Produsele se reconstituie imediat înainte de administrare. Perioada de valabilitate a ambelor preparate este de 2 ani cand sunt depozitate in recipientele furnizate la mai putin de 30°C (necongelate) si ferite de lumina.

TIROTROPINA ALPHA109,110

TSH uman, tirotropina alfa (Thyrogen), este o proteină heterodimerică cu o masă moleculară de la ~28.000 până la 30.000 Da. Subunitatea a este compusă din 92 de aminoacizi, iar subunitatea [3, 112. Specificitatea proteinei este controlată de subunitatea /3. TSH se leagă de receptorii TSH de pe celulele epiteliale tiroidiene normale sau pe ţesutul tiroidian canceros bine diferenţiat pentru a stimula absorbţia iodului în glandă, organizarea iodului şi secreţia de tiroglobuline, T3 şi T4. Medicamentul este utilizat ca instrument pentru imagistica cu iod radioactiv în diagnosticul cancerului tiroidian.

Citokine

FACTORI DE CREŞTERE HEMATOPOIETICĂ

Dintre toate evenimentele care au loc în sistemul imunitar, în măduva osoasă şi în fluxul sanguin, procesul de hematopoieză este probabil cel mai complicat. Toate celulele din sânge şi sistemul imunitar îşi pot urmări descendenţa la o celulă stem hematopoietică parentală comună din măduva osoasă. Această celulă este denumită pluripotentă deoarece sub stimularea adecvată, se poate diferenţia în orice altă celulă. Procesele de maturare, proliferare şi diferenţiere sunt sub controlul strict al mai multor citokine (Tabelul 4.5) care reglează o serie de evenimente celulare. Există două linii de celule sanguine distincte: linia limfoidă care dă naştere la limfocite B şi T şi linia mieloidă care produce granulocite (macrofage, neutrofile, eozinofile, bazofile şi mastocite), precum şi trombocite şi eritrocite. Au fost donate şi exprimate până la 20 dintre citokinele asociate hematopoiezei. Unele dintre acestea sunt enumerate în Tabelul 4.5.

Cascada este prezentată în Figura 4.12. O altă caracteristică a celulei stem pluripotente merită menţionată. Fiecare celulă stem se împarte în două celule fiice, una hematopoietică activă

progenitor şi unul repaus. Precursorul activ se maturizează pentru a da progenitori hematopoietici şi apoi celule sanguine circulante. Celulele stem liniştite se reunesc în bazinul de celule stem. Prin urmare, numărul de celule parentale este întotdeauna acelaşi. Acest proces se numeşte auto-reînnoire.

PRODUSE

Eritropoietina Alfa111-113

Eritropoetina alfa, Epoetin Alfa recombinant, Epogen, Procrit, este o glicoproteină care stimulează producţia de globule roşii. Este produsă în rinichi şi activează proliferarea şi diferenţierea progenitorilor eritroizi special implicaţi în măduva osoasă. Epoetin alfa

(Epogen) este o glicoproteină cu 165 de aminoacizi care este produsă în celulele de mamifere prin tehnologia rDNA. Proteina este puternic glicozilata si are o masa moleculara de aproximativ 30.400 Da. Eritropoietina este compusă din patru elice ^ antiparalele. Proteina ADNr are aceeaşi secvenţă de aminoacizi ca şi eritropoietina naturală.

Epoetina este indicată pentru tratarea anemiei la pacienţii cu insuficienţă renală cronică, a anemiei la pacienţii infectaţi cu HIV trataţi cu zidovudină şi la pacienţii cu cancer care iau chimioterapie. Rezultatele în aceste cazuri au fost dramatice; majoritatea pacienţilor răspund cu o creştere semnificativă clinic a hematocritului.

Filgrastim114.115

Filgrastim, G-CSF, Neupogen, stimulează proliferarea granulocitelor (în special a neutrofilelor) prin mobilizarea celulelor stem hematopoietice din măduva osoasă. G-CSF endogen este o glicoproteină produsă de monocite, fibroblaste şi celule endoteliale. G-CSF este o proteină de 174 amino

acizi, cu o masă moleculară de aproximativ 18.800 Da. Proteina nativă este glicozilată.

Filgrastim stimulează selectiv proliferarea şi diferenţierea precursorilor neutrofilelor în măduva osoasă. Acest lucru duce la eliberarea de neutrofile mature în circulaţie din măduva osoasă. Filgrastim afectează, de asemenea, neutrofilele mature prin creşterea activităţii fagocitare, amorsarea căilor metabolice celulare asociate cu explozia respiratorie, îmbunătăţirea uciderii dependente de anticorpi şi creşterea expresiei unor funcţii asociate cu antigenele de suprafaţă celulară.

La pacienţii care primesc chimioterapie cu medicamente precum ciclofosfamidă, doxorubicină şi etoposidă, incidenţa neutropeniei însoţite de febră este destul de mare. Administrarea de G-CSF reduce timpul de recuperare a neutrofilelor şi durata febrei la adulţii cu leucemie mielogenă acută. De asemenea, sunt reduse numărul de infecţii, zilele în care sunt necesare antibiotice şi durata spitalizării.

Filgrastim116 este identic cu G-CSF în secvenţa sa de aminoacizi, cu excepţia faptului că conţine o metionină N-terminală care este necesară pentru exprimarea vectorului în E. coli. Proteina nu este glicozilata. Filgrastim este furnizat într-un tampon de acetat de sodiu 0,01 M care conţine 5% sorbitol şi 0,004% polisorbat 80. Trebuie păstrat la 2°C până la 8°C fără congelare. În aceste condiţii, termenul de valabilitate este de 24 de luni. Evitaţi agitarea la reconstituire; deşi spuma nu va dăuna produsului, poate modifica cantitatea de medicament care este aspirată într-o seringă.

Sargramostim117.118

Sargramostim, factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF), Leukine, este o glicoproteină de 127 de aminoacizi, constând din trei subunităţi moleculare de 19.500, 16.800 şi 15.500 Da. Forma endogenă a GM-CSF este produsă de limfocitele T, fibroblastele endoteliale şi macrofagele. GM-CSF recombinant, produs în S. cerevisiae, diferă

de GM-CSF uman nativ numai prin substituirea unei leucine cu o arginină în poziţia 23. Această substituţie facilitează exprimarea genei în drojdie. Locul de glicozilare din molecula recombinată poate diferi de cel al proteinei native.

Sargramostim se leagă de receptori specifici de pe celulele ţintă şi induce proliferarea, activarea şi maturarea. Administrarea la pacienţi determină o creştere a numărului de globule albe periferice în funcţie de doză. Spre deosebire de G-CSF, GM-CSF este un factor de creştere hematopoietic multiliniar care induce celulele progenitoare parţial angajate să prolifereze şi să se diferenţieze de-a lungul căilor granulocitelor şi macrofagelor. De asemenea, îmbunătăţeşte funcţia granulocitelor mature şi a macrofagelor/monocitelor. GM-CSF creşte activităţile chemotactice, antifungice şi antiparazitare ale granulocitelor şi monocitelor. De asemenea, creşte citotoxicitatea monocitelor faţă de liniile celulare neoplazice şi activează leucocitele polimorfonucleare pentru a inhiba creşterea celulelor tumorale.

Sargramostim este utilizat pentru reconstituirea ţesutului mieloid după transplantul autolog de măduvă osoasă şi după chimioterapie în leucemia mieloidă acută. Preparatul scade incidenta infectiei, scade numarul de zile in care sunt necesare antibiotice si scade durata spitalizarii.

Sargramostim este furnizat sub formă de soluţie sau pulbere (pentru soluţie). Ambele forme trebuie păstrate la 2°C până la 8°C fără congelare. Lichidul şi pulberea au termene de valabilitate de 24 de luni. Pulberea reconstituită şi soluţia apoasă nu trebuie agitate.

Becaplermin119

Becaplermin, Regranex Gel, o polipeptidă endogenă care este eliberată din celulele care sunt implicate în procesul de vindecare, este un factor de creştere uman recombinant derivat din trombocite (rhPDGF-BB). „BB" înseamnă că becaplermina este homodimerul lanţului B. Becaplermina este produsă de o tulpină recombinantă de S. cerevisiae care conţine gena pentru lanţul B al PDGF. Proteina are o masă moleculară de aproximativ 25 kDa şi este un homodimer compus din două lanţuri polipeptidice identice care sunt legate prin legături disulfurice. Este un factor de creştere care activează proliferarea, diferenţierea şi funcţionarea celulelor şi este eliberat din celulele implicate în procesul de vindecare.

Becaplermin este formulat ca un gel recomandat pentru utilizare locală în tratamentul ulceraţiilor pielii secundare diabetului.

interferoni

Interferonii sunt o familie de proteine mici sau glicoproteine cu mase moleculare cuprinse între 15.000 şi 25.000 Da şi 145 până la 166 de aminoacizi. Celulele eucariote secretă interferoni ca răspuns la infecţia virală. Mecanismul lor de acţiune este bimodal. Efectul imediat este recrutarea de celule natural killer (NK) pentru a ucide celula gazdă care adăpostește virusul (Fig. 4.13). Interferonii induc apoi o stare de rezistenţă virală în celulele din imediata apropiere, prevenind răspândirea virusului. În plus, interferonii induc o

cascadă de proteine antivirale din celula ţintă, dintre care una este 2',5'-oligoadenilat sintetaza. Această enzimă catalizează conversia ATP în 2',5'-oligoadenilat, care activează ribonucleaza R, hidrolizând ARN-ul viral. Interferonii pot fi definiţi ca citokine care mediază activităţi antivirale, antiproliferative şi imunomodulatoare.

Au fost caracterizate trei clase de interferon (IFN): a (alfa), /3 (beta) şi y (gamma) (vezi Tabelul 4.6). ^-Interferonii sunt glicoproteine derivate din leucocite umane. ^-Interferonii sunt glicoproteine derivate din fibroblaste şi macrofage. Ei împărtăşesc un receptor cu interferonii a-. Interferonii y sunt glicoproteine derivate din limfocite T umane şi celule NK. Aceşti interferoni sunt labili la acizi şi erau numiţi „interferon de tip 2". Receptorul pentru IFN-y este mai mic decât cel pentru IFN-a şi IFN-B, 90 până la 95 kDa faţă de 95 până la 110 kDa, respectiv. Cele trei clase nu sunt omogene şi fiecare poate conţine mai multe specii moleculare diferite. De exemplu, au cel puţin 18 interferoni umani diferiţi genetic şi molecular

Figura 4.13 • Mecanismul de acţiune antiviral al interferonilor.

au fost identificate, fiecare diferă în substituţia aminoacizilor la poziţiile 23 şi 34. Interferonii alfa-2a, alfa-2b şi alfa-2c au fost purificaţi şi sunt fie în uz clinic, fie în dezvoltare. O listă a interferonilor a- disponibili comercial este dată în Tabelul 4.7.

Ca o clasă, interferonii prezintă unele efecte secundare comune. Acestea sunt simptome asemănătoare gripei, dureri de cap, febră, dureri musculare, dureri de spate, frisoane, greaţă şi vărsături şi diaree. La locul injectării, durerea, edemul, hemoragia şi inflamaţia sunt frecvente. Ameţelile sunt, de asemenea, frecvent raportate.

Pentru farmacist, atunci când prezice interacţiunile medicamentoase cu interferonii, metabolismul citocromului P450 ar trebui să fie întotdeauna un aspect cheie. Majoritatea interferonilor inhibă citocromul P450, determinând medicamentele care sunt metabolizate pe această cale să atingă concentraţii mai mari decât cele normale şi, posibil, toxice în sânge şi ţesuturi.

PRODUSE: ..-INTERFERONI

Interferon Alfa-2a (recombinant)120

Interferonul alfa-2a (recombinant), Roferon A, este exprimat într-un sistem de E. coli şi purificat prin utilizarea cromatografiei cu MAb de şoarece de mare afinitate. Proteina constă din 165 de aminoacizi cu o masă moleculară de aproximativ 19.000 Da şi conţine lizină la poziţia 23 şi histidină la poziţia 34.

Interferonul alfa-2a este utilizat în tratamentul leucemiei cu celule păroase şi al sarcomului Kaposi legat de SIDA la pacienţi selectaţi cu vârsta peste 18 ani. De asemenea, este utilizat pentru tratarea hepatitei cronice C, iar la pacienţii cu această boală, interferonul alfa-2a poate normaliza nivelurile serice de alanin aminotransferaze (ALT), îmbunătăţi histologia ficatului şi poate scădea încărcătura virală. Medicamentul are o activitate antiproliferativă directă împotriva celulelor tumorale. Modularea răspunsului imun al gazdei joacă probabil un rol în activitatea antitumorală a interferonului alfa-2a.

Interferonul este furnizat sub formă de soluţie sau sub formă de pulbere pentru soluţie. Soluţia conţine 0,72% NaCl. Pulberea conţine 0,9% NaCl, 0,17% albumină serică umană şi 0,33% fenol. Flacoanele cu interferon, dacă sunt depozitate corespunzător la 2°C până la 8°C fără congelare, expiră în 30 de luni. Seringile preumplute expiră în 24 de luni. Soluţiile nu trebuie agitate deoarece albumina va provoca spuma.

Interferon pegilat Alfa-2a121

Interferonul alfa-2a pegilat, Pegasys, este un conjugat covalent al interferonului alfa-2a recombinant (masă moleculară aproximativă, 20 kDa) cu un lanţ PEG bis-monometoxi ramificat simplu (masă moleculară aproximativă, 40 kDa). Partea PEG este legată la un singur situs de fragmentul interferon alfa printr-o legătură amidă stabilă la lizină. Peginterferonul alfa-2a are o masă moleculară de aproximativ 60 kDa. Pegasys oferă niveluri serice terapeutice susţinute până la o săptămână întreagă (168 de ore). Medicamentul este aprobat pentru tratamentul adulţilor cu hepatită cronică C care au boală hepatică compensată şi care nu au fost trataţi anterior cu interferon alfa. Eficacitatea a fost demonstrată şi la pacienţii cu ciroză compensată.

Interferon Alfa-2b (recombinant)122

Interferonul alfa-2b, Intron A, o proteină solubilă în apă de 165 de aminoacizi şi o masă moleculară aproximativă de 19.200 Da, este exprimat dintr-o tulpină recombinată de E. coli. Această moleculă de interferon posedă o arginină la poziţia 23 şi o histidină la poziţia 34.

Interferonul alfa-2b este un agent cu spectru larg. Este indicat pentru leucemia cu celule paroase, condilomul acuminat (negi genitali sau venereali), sarcomul Kaposi legat de SIDA şi infecţiile cronice cu hepatita B şi C.

Intronul A poate fi administrat pe căi SC, IM sau IV, prin perfuzie sau pe căi intralezionale. Doza este de 1 până la 35 milioane UI/zi, în funcţie de aplicaţie. Medicamentul este furnizat sub formă de soluţie sau sub formă de pulbere pentru soluţie, iar ambele forme conţin albumină, glicină şi tampon fosfat de sodiu. Prin urmare, ele nu trebuie scuturate. Flacoanele cu soluţie trebuie păstrate la 2°C până la 8°C fără congelare. Pulberea este stabilă timp de 18 luni la temperatura camerei sau 7 zile la 45°C.

interferon Alfa-n1123

Interferonul alfa-n1, Wellferon, este un amestec de «-interferoni izolaţi dintr-o linie celulară limfoblastoidă umană după inducţia cu virusul parainfluenza de şoarece de tip 1 (tulpina Sendai). Fiecare dintre subtipurile de IFN-« din acest produs constă din 165 sau 166 de aminoacizi cu o masă moleculară medie de 26.000 Da. Produsul este un amestec din fiecare dintre cele nouă subtipuri predominante de IFN-«.

Interferonul alfa-n1 este indicat pentru tratarea hepatitei cronice C la pacienţii cu vârsta de 18 ani sau peste care nu au boală hepatică decompensată. Mecanismul exact de acţiune al interferonului alfa-n1 în tratamentul acestei boli nu a fost elucidat.

Acest medicament poate fi administrat SC sau IM, cu o doză uzuală de 3 milioane UI de 3 ori pe săptămână. Interferonul alfa-n1 este furnizat ca o soluţie care conţine trometamina şi soluţie salină tamponată cu albumină umană ca stabilizator. Prin urmare, soluţia nu trebuie agitată. Soluţia trebuie păstrată la 2°C până la 8°C fără îngheţare şi trebuie aruncată dacă are loc îngheţarea. Soluţia depozitată corespunzător expiră în 24 de luni.

interferon Alfa-n3124

Interferonul alfa-n3, Alferon N, este un «-interferon exprimat din leucocite umane care sunt stimulate de antigen cu virusul aviar Sendai. Virusul Sendai este propagat în ouăle de găină. Proteina constă din cel puţin 14 subtipuri moleculare. Lungimea medie a lanţului este de 166 de aminoacizi, iar intervalul de masă moleculară este de 16.000 până la 27.000 Da. Interferonul alfa-n3 polidispers este extrem de pur, deoarece este procesat prin cromatografie de afinitate pe un pat de MAb de şoarece crescut special pentru proteină.

Interferonul alfa-n3 este indicat pentru tratamentul intralezional al condilomului acuminat refractar sau recurent (negi genitali) la pacienţii cu vârsta de 18 ani sau peste. Acesti veruci sunt asociati cu papilomavirusul uman (HPV). Interferonul alfa-n3 este util în special la pacienţii care nu au răspuns bine la alte modalităţi (răşină de podofilină, intervenţii chirurgicale, laser sau crioterapie). Interferonul alfa-n3 este, de asemenea, investigat pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin, virusului herpes simplex, rinovirusului, vacciniei şi varicelei zoster. O doză uzuală în condilomul acuminat este de 250.000 UI/negi, injectată cu un ac de calibrul 30 în jurul bazei leziunii.

Interferonul alfa-n3 este contraindicat persoanelor sensibile la imunoglobulina G de şoarece (IgG), proteina din ou şi neomicină.

Interferonul alfa-n3 este furnizat ca o soluţie cu proteina în soluţie salină tamponată cu fosfat cu fenol ca conservant. Soluţia trebuie păstrată la 2°C până la 8°C fără congelare. Soluţia depozitată corespunzător expiră la 18 luni.

Interferon Alfacon-1 (recombinant)

Interferonul alfacon-1 (recombinant), Infergen,125 este un interferon „consens" care împărtăşeşte elemente structurale ale IFN-« şi mai multe subtipuri. Gama de activitate este aproximativ aceeaşi ca şi celelalte specii alfa, dar activitatea specifică este mai mare.

Secvenţa de 166 de aminoacizi a alfacon-1 este sintetică. A fost dezvoltat prin compararea mai multor subtipuri naturale de IFN-« şi atribuirea celui mai comun aminoacid fiecărei poziţii variabile. În plus, au fost făcute patru modificări de aminoacizi pentru a facilita sinteza. Secvenţa de ADN este, de asemenea, construită prin sinteză chimică. Interferonul alfacon-1 diferă de interferonul alfa-n2 la 20/166 aminoacizi, dând o omologie de 88%. Proteina are o masă moleculară de aproximativ 19.400 Da.

Interferonul alfacon-1 este utilizat în tratamentul infecţiei cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la pacienţii cu vârsta de 18 ani sau peste cu boală hepatică compensată şi care au anticorpi serici anti-VHC sau ARN HCV.

Medicamentul este administrat pe cale SC într-o doză de 9 fxg de 3 ori pe săptămână. Interferonul alfacon-1 este furnizat sub formă de soluţie în soluţie salină tamponată cu fosfat. Trebuie păstrat la 2°C până la 8°C fără congelare. Evitaţi agitarea soluţiei.

PRODUSE: ^-INTERFERONI

O listă a două IFN-^-uri disponibile comercial este dată în Tabelul 4.8.

Interferon Beta-1a (recombinant)126

Interferonul beta-1a (recombinant), Avonex, este o glicoproteină cu 166 de aminoacizi. Are o masă moleculară de aproximativ 22.000 Da. Locul de glicozilare este la reziduul de asparagină în poziţia 80. Interferonul beta-1a posedă un rest de cisteină în poziţia 17, la fel ca molecula nativă. IFN-B natural şi interferonul beta-1a sunt glicozilate, fiecare conţinând un singur fragment de carbohidrat. Complexul total are 89% proteine şi 11% carbohidraţi în greutate. Interferonul beta-1a recombinant este exprimat în celule CHO care conţin gena recombinantă pentru IFN-B uman şi este echivalent cu forma umană secretată de fibroblaste.

Interferonul beta-1a este indicat pentru tratamentul formelor recidivante de SM. Pacienţii trataţi cu interferon beta-1a demonstrează o progresie mai lentă către dizabilitate şi o defalcare mai puţin vizibilă a barierei hematoencefalice, aşa cum s-a observat în imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) îmbunătăţită cu gadoliniu.

TABELUL 4.8 ^-Interferoni

Interferon Beta-1a (Avonex)	**Interferon Beta-1b (Betaseron)**

Deşi mecanismul exact de acţiune al interferonului beta-1a în SM nu a fost elucidat, se ştie că medicamentul îşi exercită efectele biologice prin legarea de receptori specifici de pe suprafaţa celulelor umane. Această legare iniţiază o cascadă de evenimente intracelulare care duc la exprimarea produselor genetice induse de interferon. Acestea includ 2',5'-

oligoadenilat sintetaza şi [32 microglobulină. Aceste produse au fost măsurate în ser şi în fracţiunile celulare de sânge recoltate de la pacienţii trataţi cu interferon beta-1a. Proteinele induse de interferon specifice funcţional nu au fost definite pentru SM.

Efectele adverse includ sindromul asemănător gripei la începutul terapiei, care scade în severitate pe măsură ce tratamentul progresează. Interferonul beta-1a este un potenţial abortiv şi un inhibitor al citocromului P450.

Forma de dozare este o pulbere pentru soluţie care se reconstituie în apă sterilă. Excipienţii sunt albumina umană, clorură de sodiu şi tampon fosfat. Soluţia poate fi păstrată la 2°C până la 8°C şi trebuie aruncată dacă îngheaţă. Pulberea liofilizată expiră în 15 luni. După reconstituire, soluţia trebuie utilizată în decurs de 6 ore. Soluţia nu trebuie agitată din cauza conţinutului de albumină.

Interferon Beta-1b (recombinant)127

Interferonul beta-1b, Betaseron, este o proteină care este exprimată într-o E. coli recombinată. Este echivalent ca tip cu interferonul care este exprimat de fibroblastele umane. Interferonul beta-1b posedă 165 de aminoacizi şi are o masă moleculară aproximativă de 18,5 kDa. Forma nativă are 166 de aminoacizi şi cântăreşte 23 kDa. Interferonul beta-1b conţine un rest serină la poziţia 17 mai degrabă decât cisteina din IFN-B nativ şi nu conţine lanţurile laterale complexe de carbohidraţi găsite în molecula naturală. Pe lângă activitatea sa antivirală, interferonul beta-1b posedă activitate imunomodulantă.

Interferonul beta-1b este administrat SC pentru a scădea frecvenţa exacerbărilor clinice la pacienţii ambulatori cu scleroză multiplă recidivantă-remisiva (RRMS). RRMS se caracterizează prin atacuri imprevizibile care au ca rezultat deficite neurologice, separate de perioade variabile de remisie.

Deşi nu este posibil să se delimiteze mecanismele prin care interferonul beta-1b îşi exercită activitatea în SM, se ştie că interferonul se leagă de receptori specifici de pe suprafaţa celulelor şi induce expresia mai multor produse genetice induse de interferon, cum ar fi 2',5'-oligoadenilat sintetaza şi protein kinaza. În plus, interferonul beta-1b blochează sinteza INF-y, despre care se crede că este implicat în atacurile de SM.

Interferonul beta-1b este furnizat sub formă de pulbere pentru soluţie cu albumină şi/sau dextroză ca excipienţi. Trebuie păstrat la 2°C până la 8°C fără congelare. După reconstituire, soluţia poate fi păstrată la frigider timp de 3 ore. Soluţia nu trebuie agitată.

O diferenţă majoră între interferonul beta-1a şi beta-1b este că beta-1b provoacă mai multe hemoragie şi necroză la locul injectării decât interferonul beta-1a.

PRODUSE: y-INTERFERON

Interferon Gamma-1b (recombinant)128

Interferonul gamma-1b, Actimmune, este o proteină recombinată exprimată în E. coli. IFN-y este citokina care este secretată de limfocitele T umane şi celulele NK. Este o glicoproteină cu un singur lanţ compusă din 140 de aminoacizi. Structura cristalină

Capitolul 4 t Biotehnologia şi descoperirea medicamentelor 141 proteinei dezvăluie mai multe segmente elicoidale aranjate pentru a aproxima o formă toric.

Interferonul gamma-1b este indicat pentru reducerea frecvenţei şi severităţii infecţiilor grave asociate cu boala granulomatoasă cronică, o afecţiune moştenită caracterizată printr-o activitate deficitară a fagocitelor oxidazei. În această boală, macrofagele încearcă să răspundă la organismele invadatoare, dar le lipsesc enzimele oxidative cheie pentru a le elimina. Pentru a compensa, macrofage suplimentare sunt recrutate în regiunea infectată şi formează o structură granulomatoasă în jurul locului. IFN-y poate stimula explozia oxidativă în macrofage şi poate inversa situaţia.

Interferonul gamma-1b este furnizat sub formă de soluţie în apă sterilă pentru injecţie. Soluţia trebuie păstrată la 2°C până la 8°C, fără congelare. Produsul nu poate tolera mai mult de 12 ore la temperatura camerei.

0INTERLEUCINELE

Aldesleukin129

Aldesleukin, factor de creştere a celulelor T, factor de stimulare a timocitelor, Proleukin, este IL-2 recombinantă exprimată într-o tulpină de E. coli modificată prin inginerie, care conţine un analog al genei IL-2 umană. Produsul recombinant este o proteină foarte purificată de 133 de aminoacizi cu o masă moleculară aproximativă de 15.300 Da. Spre deosebire de IL-2 nativă, aldesleukina nu este glicozilată, nu are alanină N-terminală şi are serină substituită cu Cys la situsul 125. Aldesleukina există în soluţie ca microagregate biologic active, legate necovalent, cu o dimensiune medie de 27 de molecule IL-2. Acest lucru contrastează cu agregatele tradiţionale de soluţie de proteine, care formează adesea structuri legate ireversibil care sunt inactive biologic.

Aldesleukin îmbunătăţeşte mitogeneza limfocitelor şi stimulează creşterea pe termen lung a liniilor celulare umane dependente de IL-2. IL-2 sporeşte, de asemenea, citotoxicitatea limfocitelor. Are loc inducerea celulelor NK şi a activităţii celulelor ucigaşe activate de limfocite (LAK), la fel ca şi inducerea producţiei. În liniile de celule tumorale de şoarece şi umane, aldesleukina activează imunitatea celulară la pacienţii cu limfocitoză profundă, eozinofilie şi trombocitopenie. Aldesleukin activează, de asemenea, producţia de citokine, inclusiv factorul de necroză tumorală (TNF), IL-1 şi IFN-y. Experimentele in vivo pe modele de tumori de şoarece au arătat inhibarea creşterii tumorii. Mecanismul efectului antitumoral al aldesleukinei este necunoscut.

Aldesleukin este indicat pentru tratamentul carcinomului renal metastatic la adulţi. De asemenea, este indicat pentru tratamentul melanomului metastatic la adulţi. Sunt în curs de desfăşurare cercetări privind utilizarea aldesleukinei pentru tratamentul diferitelor tipuri

de cancer (inclusiv cancerul capului şi gâtului), tratamentul leucemiei mieloide acute şi terapia adjuvantă în tratamentul sarcomului Kaposi. Funcţia renală şi hepatică este de obicei afectată în timpul terapiei cu aldesleukină, astfel încât interacţiunea cu alte medicamente care sunt supuse eliminării de către aceste organe este posibilă.

Aldesleukin este furnizat sub formă de pulbere pentru soluţie. După reconstituire, soluţia nu trebuie agitată. Preparatul este solubilizat cu dodecil sulfat de sodiu (SDS) într-un tampon fosfat. Aldesleukin trebuie păstrat sub formă de pulbere nereconstituită la 2°C până la 8°C şi niciodată congelat. Flacoanele reconstituite pot fi congelate şi decongelate o dată la 7 zile fără pierderea activităţii. Acesta expiră pe o perioadă de 18 luni.

Denileukin Diftitox (recombinant)130

Denileukin diftitox, recombinant, Ontak, este un exemplu de medicament care acţionează ca un cal troian. O parte a moleculei este implicată în recunoaştere şi se leagă selectiv cu celula bolnavă, iar o a doua parte foarte toxică a moleculei efectuează o ucidere. Denileukin diftitox este o proteină de fuziune exprimată de o tulpină recombinată de E. coli. Este o proteină citotoxică derivată din ADNr compusă din secvenţele de aminoacizi pentru fragmentele de toxină difterice A şi B (Met1-Thr387)-His, urmate de secvenţele pentru IL-2 (Ala1-Thr133). Proteina de fuziune are o masă moleculară de 58.000 Da. Ne putem gândi la această proteină mare ca la o moleculă de toxină difterică în care domeniul de legare la receptor a fost înlocuit cu secvenţe IL-2, modificându-i astfel specificitatea de legare. Celulele care exprimă receptorul IL-2 cu afinitate mare (a, [3, y) leagă strâns proteina. Componenta IL-2 este folosită ca director pentru a aduce speciile citotoxice în contact cu celulele tumorale. Toxina difteric inhiba sinteza proteinelor celulare si celulele mor. Celulele maligne din anumite leucemii şi limfoame, inclusiv limfomul cutanat cu celule T, exprimă receptorul IL-2 de mare afinitate pe suprafaţa lor celulară. Aceste celule sunt cele care vizează denileukin diftitox.

Denileukin diftitox este indicat pentru tratamentul limfomului cutanat cu celule T persistent sau recurent ale cărui celule maligne exprimă componenta CD25 a receptorului IL-2.

Denileukin diftitox este furnizat sub formă de soluţie îngheţată în apă pentru preparate injectabile. Trebuie păstrat la -10°C sau mai rece. Se sugerează ca flacoanele să fie dezgheţate la frigider la 2°C până la 8°C pentru mai puţin de 24 de ore sau la temperatura camerei timp de 1 până la 2 ore. Soluţiile preparate trebuie utilizate în 6 ore. Medicamentul se administrează prin perfuzie IV dintr-o pungă sau printr-o pompă cu seringă.

Oprelvekin (Recombinant)131.132

Oprelvekin, Neumega, este IL-11 umană recombinantă care este exprimată într-o tulpină recombinată de E. coli ca o proteină de fuziune tioredoxină şi/sau rhIL-11. Proteina de fuziune este scindată şi purificată pentru a obţine proteina rhIL-11. Proteina are o lungime de 177 de aminoacizi şi o masă de aproximativ 19.000 Da. Oprelvekin diferă de 178-aminoacidul natural IL-11 prin lipsa unei proline N-terminale. Această modificare nu a dus la diferenţe de bioactivitate nici in vitro, nici in vivo.

IL-11 este un factor de creştere trombopoietic. Stimulează direct proliferarea celulelor stem hematopoietice, precum şi a celulelor progenitoare megacariocite. Acest proces induce maturarea megacariocitelor şi creşterea producţiei de trombocite. Activitatea hematopoietică primară a oprelvekin este stimularea megacariocitopoiezei şi trombopoiezei. Osteoblastele primare şi osteoclastele mature exprimă ARNm atât pentru IL-11, cât şi pentru receptorul său, IL-11R alfa. Prin urmare, atât celulele formatoare de oase, cât şi cele care resorb oasele sunt ţinte posibile pentru IL-11.

Oprelvekin este indicat pentru prevenirea trombocitopeniei severe. Reduce nevoia de transfuzii de trombocite după chimioterapia mielosupresoare la pacienţii cu afecţiuni maligne nonmieloide care prezintă un risc crescut de trombocitopenie severă. Eficacitatea a fost demonstrată la persoanele care au prezentat trombocitopenie severă în urma unui ciclu anterior de chimioterapie.

Oprelvekin provoacă multe reacţii adverse. Printre acestea se numără edem, febră neutropenică, cefalee, greaţă şi/sau vărsături, dispnee şi tahicardie. Pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape.

Oprelvekin este furnizat sub formă de pulbere liofilizată pentru reconstituire. Excipienţii includ componente tampon glicină şi fosfat. Pulberea are o perioadă de valabilitate de 24 de luni. Trebuie păstrat la 2°C până la 8°C. Dacă este îngheţat, dezgheţaţi-l înainte de reconstituire.

Factor de necroză tumorală (recombinant)133-135

TNF-urile (Etanercept, Enbrel) sunt membri ai unei familii de citokine care sunt produse în principal în sistemul imunitar înnăscut de către fagocitele mononucleare activate. Alături de IL-1, TNF este de obicei prima citokină care este produsă în urma infecţiei, iar reacţiile sale pot fi atât pozitive, cât şi negative. Pe de o parte, TNF poate provoca citotoxicitate şi inflamaţie şi, pe de altă parte, serveşte ca semnal pentru răspunsul imun adaptativ. TNF-urile sunt toţi pirogeni endogeni şi provoacă frisoane, febră şi simptome asemănătoare gripei. Există două forme de TNF: TNFa (cachectină) şi TNFj6 (limfotoxină). Ambele se leagă de acelaşi receptor şi provoacă efecte similare.

Etanercept este o proteină de fuziune dimerică constând din porţiunea extracelulară de legare a ligandului a receptorului uman de 75-kDa (p75) TNF (TNFR) legat de porţiunea Fc a izotipului uman IgG1. Componenta Fc a etanerceptului conţine domeniul CH2, domeniul CH3 şi regiunea balama, dar nu domeniul CH1 al IgG1. Aceste regiuni sunt responsabile pentru efectele biologice ale imunoglobulinelor. Etanercept este produs în culturi recombinate de CHO. Este format dintr-un lanţ peptidic de 934 de aminoacizi şi are o masă moleculară de aproximativ 150 kDa. Se leagă în mod specific de TNF şi blochează interacţiunea acestuia cu TNFR-urile de suprafaţă celulară. Fiecare moleculă de etanercept se leagă în mod specific la două molecule de TNF din lichidul sinovial al pacienţilor cu poliartrită reumatoidă. Este la fel de eficient în blocarea TNFa şi TNF^. Medicamentul este indicat pentru reducerea semnelor şi simptomelor şi inhibarea progresiei leziunilor

structurale la pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă moderat până la sever. Etanercept este, de asemenea, indicat pentru reducerea semnelor şi simptomelor poliartitei reumatoide juvenile cu evoluţie moderată până la sever activă la pacienţii cu vârsta de 4 ani şi peste care au avut un răspuns inadecvat la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDS). Etanercept este, de asemenea, indicat pentru reducerea semnelor şi simptomelor de artrită activă la pacienţii cu artrită psoriazică.

O ENZIME

Factori de coagulare a sângelui

Sistemul de coagulare a sângelui al corpului uman este de obicei într-o stare homeostatică atent echilibrată. Dacă peretele unui vas de sânge are loc leziuni, se va forma un cheag pentru a închide deteriorarea, astfel încât procesul de regenerare să poată începe. În mod normal, acest proces este foarte localizat în regiunea afectată, astfel încât răspunsul hemostatic nu provoacă migrarea trombilor către locuri îndepărtate sau persista mai mult decât este necesar. Liza cheagurilor de sânge are loc prin conversia plasminogenului în plasmină, care determină fibrinoliză, transformând fibrina insolubilă în fibrinopeptide solubile. Conversia plasminogen-plasmină este catalizată de câţiva activatori din sânge şi ţesut, printre care urokinaza, kalikreina, activatorii de plasminogen şi unii inhibitori nedefiniţi. Mai precis, conversia plasminogenului în plasmină este catalizată de două serin proteaze extrem de specifice: un activator al plasminogenului urokinazei (uPA) şi un activator al plasminogenului tisular (tPA). Această secţiune se concentrează pe tPA.

TPA uman este o serin protează care este sintetizată în celulele endoteliale vasculare. Este o peptidă cu un singur lanţ compus din 527 de aminoacizi şi are o masă moleculară de aproximativ 64.000 Da. Aproximativ 7% din masa moleculei constă din carbohidraţi. Molecula conţine 35 de reziduuri Cys. Acestea sunt complet împerecheate, dând moleculei de tPA 17 legături disulfurice. Există patru situsuri de glicozilare N-legate recunoscute de secvenţele consens Asn-X-Ser/Thr la resturile 117, 184, 218 şi 448. Se suspectează că Thr61 poartă un rest O-fucoză. Există două forme de tPA care diferă prin prezenţa sau absenţa unei grupe de carbohidraţi la Asp184. tPA de tip I este glicozilat la Asn117, Asn184 şi Asn448, în timp ce tPA de tip II nu are o grupare glicozil la Asn184. Asn218 este de obicei nesubstituit în ambele forme. Asn117 conţine o oligozaharidă cu conţinut ridicat de manoză, în timp ce substituenţii Asn 184 şi 448 sunt substituiţi cu carbohidraţi complecşi. În timpul procesului de fibrinoliză, proteina cu un singur lanţ este scindată între Arg275 şi Ile276 de către plasmină pentru a produce tPA cu două catene. TPA cu două catene constă dintr-un lanţ greu (lanţul A, derivat de la capătul N-terminal) şi un lanţ uşor (lanţul B), legat printr-o singură legătură disulfurică între Cys264 şi Cys395. Lanţul A prezintă câteva caracteristici structurale unice: regiunea degetelor (reziduuri

36), regiunea factorului de creştere (reziduuri aproximative 44-80) şi două domenii kringle. Aceste domenii sunt bucle închise cu disulfură, în mare parte [3 foi în structură. Degetul şi kringle 2 sunt responsabile pentru legarea tPA la fibrină şi pentru activarea

plasminogenului. Funcţia kringle 1 nu este cunoscută. Lanţul B conţine domeniul serin protează care conţine unitatea His-Asp-Ser care scindează plasminogenul.

ACTIVATOR DE PLASMINOGEN ŢESUT, RECOMBINANT136-137

TPA recombinant (rtPA), alteplaza (Activaza), este identic cu tPA endogen. rtPA nu are un reziduu glicozil la Asn184. La un moment dat, rtPA a fost produs în formă cu două catene în culturi CHO. Acum, culturile la scară mare de celule recombinate de melanom uman în fermentatoare sunt folosite pentru a produce un produs care are aproximativ 80% rtPA cu un singur lanţ.

Alteplaza este utilizată pentru a îmbunătăţi funcţia ventriculară în urma unui infarct miocardic acut, inclusiv reducerea incidenţei insuficienţei cardiace congestive şi scăderea mortalităţii. Medicamentul este, de asemenea, utilizat pentru a trata accidentul vascular cerebral ischemic acut după ce tomografia computerizată (CT) sau alte imagini de diagnostic au exclus hemoragia intracraniană. rtPA este, de asemenea, utilizat în cazurile de tromboembolism pulmonar acut şi este investigat pentru angina pectorală instabilă.

Alteplase este furnizat sub formă de pulbere pentru injecţie, iar în formă reconstituită (soluţie salină normală sau dextroză 5% în apă) este destinată numai perfuziei IV. Soluţia expiră în 8 ore la temperatura camerei şi trebuie preparată chiar înainte de utilizare.

RETEPLASE

Reteplaza (Retavase) este o variantă mutantă cu deleţie a tPA care este produsă în E. coli recombinant. Deleţiile sunt în domeniile responsabile pentru timpul de înjumătăţire, afinitatea fibrinei şi potenţa trombolitică. Este format din domeniul kringle-2

TABELUL 4.9 Comparaţia parametrilor farmacocinetici ai alteplazei şi ai reteplazei

şi domeniul protează al tPA, dar nu are domeniul kringle-1 şi domeniul factorului de creştere. Este considerat un agent trombolitic de a treia generaţie şi are un mecanism de acţiune similar cu cel al alteplazei. Reteplaza acţionează direct prin catalizarea clivajului plasminogenului şi iniţierea trombolizei. Are potenţă trombolitică mare. O comparaţie între alteplază şi reteplază este dată în Tabelul 4.9.

TENECTEPLASA137

Tenecteplaza este un tPA produs de celulele CHO recombinante. Molecula este o glicoproteină de 527 aminoacizi dezvoltată prin introducerea următoarelor modificări la constructul de ADNc: Thr103 la Asp, Asp117 la Gln, ambele în domeniul kringle-1 şi o substituţie tetra-alanină la aminoacizii 296 până la 299 în domeniul protează. Medicamentul este o pulbere sterilă, liofilizată, recomandată pentru administrare un singur bolus IV după reconstituire cu apă sterilă. Tenecteplaza trebuie administrată imediat după reconstituire.

FACTOR VIII138

Factorul VIII antihemofil (recombinant), Recombinate, Kogenate, Bioclate, Helixate, este o proteină plasmatică care funcţionează în cascada normală de coagulare a sângelui prin creşterea Vmax pentru activarea factorului X de coagulare de către factorul IXa în prezenţa ionilor de calciu şi a fosfolipidelor încărcate negativ. Factorul VIII este utilizat în tratamentul hemofiliei A. Hemofilia A este o afecţiune congenitală caracterizată prin sângerare. Introducerea factorului VIII ca medicament a îmbunătăţit calitatea vieţii şi speranţa de viaţă a persoanelor cu această tulburare. Din păcate, a fost necesar să se bazeze pe o sursă nesigură (plasmă umană) pentru factor. Expunerea pacienţilor la aloantigene şi viruşi a fost o preocupare. Factorul VIII derivat dintr-o sursă recombinată va elimina potenţial multe dintre aceste probleme şi va asigura o aprovizionare esenţial nelimitată de medicament.

Factorul VIII este biosintetizat ca o polipeptidă cu catenă unică de 2.332 de aminoacizi. Proteina este foarte puternic glicozilata. La scurt timp după biosinteză, are loc scindarea peptidei şi factorul VIII plasmatic circulă ca un lanţ uşor de 80 kDa asociat cu o serie de lanţuri grele de aproximativ 210 kDa într-un complex stabilizat cu ioni metalici. Factorul VIII posedă 25 de situsuri potenţiale de glicozilare N-legate şi 22 de resturi Cys. Lanţul greu de 210 kDa este scindat în continuare de proteaze pentru a produce o serie de proteine cu masă moleculară de la 90 la 188 kDa. Moleculele de proteine de 90 până la 188 kDa formează un complex stabilizat cu ioni metalici cu lanţul uşor.

Factorul VIII recombinant este produs în două sisteme recombinante: în cultură discontinuă de celule CHO transfectate sau în cultură continuă de celule BHK. Există patru tipuri de factor VIII recombinant disponibile. Toate cele patru sunt produse prin inserarea unui construct de ADNc care codifică întreaga secvenţă de peptide în celula CHO sau linia celulară BHK. Produsul celular CHO conţine o unitate Gala[1^3]Gal, în timp ce enzima BHK nu. Factorul VIII recombinant este polidispers, conţinând omologi multipli de peptide incluzând o proteină de 80 kDa şi diverse modificări ale unei subunităţi de aproximativ 90 kDa. Produsul nu conţine produse din sânge şi nu conţine microbi şi pirogeni.

Factorul VIII recombinant este indicat pentru tratamentul hemofiliei clasice (hemofilia A) şi pentru prevenirea şi tratamentul episoadelor hemoragice şi managementul perioperator al pacienţilor cu hemofilie A. Medicamentul este indicat şi pentru tratamentul hemofiliei A la persoanele care posedă inhibitori ai factorului VIII.

Factorul VIII recombinant este furnizat în flacoane sterile, cu o singură doză. Produsul este stabilizat cu albumină umană şi liofilizat. Produsul trebuie păstrat la 2°C până la 8°C, fără congelare. În unele cazuri, pulberea poate fi păstrată la temperatura camerei timp de până la 3 luni fără pierderea activităţii biologice. Agitarea produsului reconstituit trebuie evitată din cauza prezenţei albuminei. Medicamentul trebuie administrat prin bolus IV sau perfuzie prin picurare în decurs de 3 ore de la reconstituire.

Deoarece urme de proteine de şoarece sau hamster se pot copurifica cu factorul VIII recombinant, trebuie să fiţi precauţi atunci când administraţi medicamentul persoanelor cu hipersensibilitate cunoscută la factorul antihemofil derivat din plasmă sau cu hipersensibilitate la preparate biologice cu urme de proteine de şoarece sau hamster.

FACTORUL DE COAGARE IX (RECOMBINANT)139-140

Când o persoană are deficit de factor de coagulare IX (factor de Crăciun), rezultă hemofilia B. Hemofilia B afectează în primul rând bărbaţii şi reprezintă aproximativ 15% din toate cazurile de hemofilie. Tratamentul implică înlocuirea factorului IX, astfel încât sângele să se coaguleze. Factorul IX de coagulare recombinant (BeneFIX) este o proteină foarte purificată produsă în celule recombinate CHO, fără produse din sânge. Produsul este o glicoproteină cu o masă moleculară de aproximativ 55.000 Da. Este format din 415 aminoacizi într-un singur lanţ. Secvenţa primară de aminoacizi a BeneFIX este identică cu forma alelica Ala148 a factorului IX derivat din plasmă şi are caracteristici structurale şi funcţionale similare cu cele ale proteinei endogene. Proteina recombinată este purificată prin cromatografie, urmată de filtrare pe membrană. Electroforeza pe gel de poliacrilamidă SDS arată că produsul există în primul rând ca o singură componentă.

Factorul IX de coagulare, recombinant, este indicat pentru controlul şi prevenirea episoadelor hemoragice la persoanele cu hemofilie B (boala de Crăciun), inclusiv controlul şi prevenirea sângerării în cadrul procedurilor chirurgicale.

BeneFIX este furnizat sub formă de pulbere liofilizată sterilă. Trebuie păstrat la 2°C până la 8°C. Produsul va tolera depozitarea la temperatura camerei nu peste 25°C timp de 6 luni. Medicamentul devine instabil după reconstituire şi trebuie utilizat în decurs de 3 ore.

DROTRECOGIN ALFA141

Aproximativ 750.000 de oameni sunt diagnosticaţi cu sepsis în Statele Unite în fiecare an, iar dintre aceştia, se estimează că 30% vor muri din cauza acesteia, în ciuda tratamentului cu antibiotice IV şi îngrijiri de susţinere. Pacienţii cu sepsis sever experimentează adesea defecţiuni ale diferitelor sisteme din organism, inclusiv sistemul circulator, rinichii şi coagularea. Drotrecogin alfa (activat), drotrecogin alfa (activat; Xigris), este o formă recombinantă a proteinei C activate umane. Proteina C activată exercită un efect antitrombotic prin inhibarea factorilor Va şi VIIIa. Datele in vitro indică faptul că proteina C activată are activitate profibrinolitică indirectă prin capacitatea sa de a inhiba inhibitorul-1 activator al plasminogenului (PAI-1) şi de a limita generarea de inhibitor de fibrinoliză activabil de trombină activat. În plus, datele in vitro indică faptul că proteina C activată poate exercita un efect antiinflamator prin inhibarea producţiei de TNF de către monocite, prin blocarea aderenţei leucocitelor la selectine şi prin limitarea răspunsurilor inflamatorii induse de trombină în epiteliul microvascular.

Flacoanele de drotrecogin alfa trebuie păstrate la 2°C până la 8°C fără congelare. Soluţia reconstituită este stabilă timp de 14 ore la 25°C.

Anticoagulant

LEPIRUDIN, RECOMBINANT142

Lipitorile (Hirudo medicinalis) au fost folosite în scopuri medicinale de secole pentru a trata leziunile în care sângele înglobează țesuturile. Logica din spatele acestui lucru este solidă: lipitorile produc un agent cunoscut sub numele de hirudină, care este un inhibitor puternic, specific al trombinei. Lipitorile au fost folosite pentru a preveni tromboza în microvasculatura degetelor reatașate. Lepirudina (Refludan) este o proteină derivată din ADNr produsă în drojdie. Are o masă moleculară de aproximativ 7.000 Da. Lepirudina diferă de polipeptida naturală, prin faptul că are o leucină N-terminală în loc de izoleucină și îi lipsește o funcție sulfat la Tyr63.

Alte enzime

DEOXIRIBONUCLEAZA I UMANĂ RECOMBINANTĂ (DNAZĂ)143

ADNaza este o endonuclează umană, prezentă în mod normal în salivă, urină, secreții pancreatice și sânge. Enzima catalizează hidroliza ADN-ului extracelular în oligonucleotide. Dezoxiribonucleaza I umană recombinantă aerosolizată (rhDNAza), dornaza alfa, Pulmozyme, a fost formulată într-un agent de inhalare pentru tratamentul bolilor pulmonare la pacienții cu FC.

Printre manifestările clinice ale FC se numără obstrucția căilor respiratorii de către mucus vâscos, deshidratat. Funcția pulmonară este diminuată, iar microbii pot fi prinși în matricea vâscoasă. Un ciclu de obstrucție și infecție pulmonară duce la distrugerea progresivă a plămânilor și, eventual, la moarte înainte de vârsta de 30 de ani pentru majoritatea pacienților cu FC. Sistemul imunitar răspunde prin trimiterea de neutrofile, iar acestea se acumulează și în cele din urmă degenerează, eliberând cantități mari de ADN. Nivelurile ridicate de ADN extracelular eliberat și glicoproteinele mucoase sunt responsabile de degenerarea funcției pulmonare. Secreţiile bogate în ADN se leagă și de antibioticele aminoglicozide utilizate în mod obișnuit pentru a trata infecțiile. Studiile in vitro au arătat că vâscozitatea secreţiilor ar putea fi redusă prin aplicarea ADNază I.

Înainte ca ADNază să fie purificată și secvențializată din surse umane, a fost utilizată o secvență ADN parțială din ADNază bovină (263 de aminoacizi) pentru a crea o bibliotecă care ar putea fi utilizată pentru a analiza o bibliotecă de ADN pancreatic uman. Acest lucru a facilitat dezvoltarea proteinei umane recombinante. Secvențele endogene de proteine umane și recombinate sunt identice.

rhDNAza a fost donată, secvențiată și exprimată pentru a examina potențialul ADNază I ca medicament pentru utilizare în CF. S-a demonstrat că scindarea ADN-ului cu greutate moleculară mare în fragmente mai mici prin tratamentul cu rhDNAză aerosolizată îmbunătățește eliminarea mucusului din plămâni și reduce exacerbările simptomelor respiratorii care necesită antibiotice parenterale.

rhDNAza I este o glicoproteină monomerică constând din 260 de aminoacizi produşi în cultura de celule CHO. Molecula posedă patru reziduuri Cys şi două situsuri care probabil conţin glicozide N-legate. Masa moleculară a moleculei este de aproximativ 29 kDa. ADNaza I este o endonuclează care scindează ADN-ul dublu catenar (şi într-o oarecare măsură, ADN-ul monocatenar) în polinucleotide terminate cu 5'-fosfat. Activitatea depinde de prezenţa ionilor de calciu şi magneziu.

Pulmozyme este aprobat pentru utilizarea în tratamentul pacienţilor cu FC, împreună cu terapiile standard, pentru a reduce frecvenţa infecţiilor respiratorii care necesită antibiotice parenterale şi pentru a îmbunătăţi funcţia pulmonară. Doza este eliberată la un nivel de 2,5 mg pe zi cu un nebulizator. Pulmozyme nu este un înlocuitor pentru antibiotice, bronhodilatatoare şi kinetoterapie zilnică.

CEREZYME

Boala Gaucher de tip 1 este o afecţiune ereditară care apare la aproximativ 1:40.000 de persoane. Se caracterizează printr-o deficienţă funcţională a activităţii enzimei ^-glucocerebrozidazei şi acumularea rezultată de glucocerebrozid lipidic în macrofagele tisulare, care devin îngordate şi sunt denumite celule Gaucher. Celulele Gaucher se acumulează de obicei în ficat, splină şi măduva osoasă şi, ocazional, în plămâni, rinichi şi intestin. Sechelele hematologice secundare includ anemia severă şi trombocitopenia în plus faţă de hepatosplenomegalia progresivă caracteristică. Complicaţiile scheletice sunt frecvente şi sunt adesea cea mai debilitantă şi invalidantă caracteristică a bolii Gaucher. Complicaţiile scheletice posibile sunt osteonecroza, osteopenia cu fracturi patologice secundare, insuficienţa remodelării, osteoscleroza şi crizele osoase.

Cerezyme (Imiglucerase)144 este o variantă recombinantă, ţintită de macrofage, a ^-glucocerebrozidazei umane, purificată din celulele CHO. Catalizează hidroliza glucocerebrozidei glicolipidelor în glucoză şi ceramidă urmând calea normală de degradare a lipidelor membranare.

Cerezyme este furnizat sub formă de pulbere liofilizată pentru reconstituire. Pulberea trebuie păstrată la 2°C până la 8°C până la utilizare. Produsul reconstituit pentru perfuzie IV este stabil timp de 12 ore la temperatura camerei.

O VACCINURI

Vaccinurile şi substanţele biologice de imunizare sunt tratate în detaliu în Capitolul 5 al acestui text, aşa că nu este prezentată nicio discuţie lungă aici. Producţia de vaccinuri este o aplicaţie naturală a tehnologiei ADNr, care vizează obţinerea de produse extrem de pure şi eficiente. În prezent, există patru vaccinuri ADNr aprobate pentru uz uman. Un număr de altele sunt în studii clinice pentru unele utilizări destul de exotice. Se pare că abordările biotehnologice ale vaccinurilor vor aduce unele medicamente foarte utile.

Produse

RECOMBIVAX ŞI ENGERIX-B145

Recombivax şi Engerix-B sunt interschimbabile pentru imunizarea împotriva virusului hepatitei B (HBV, hepatita serică). Ambele conţin o polipeptidă de 226 de aminoacizi care compun particule cu diametrul de 22 nm care posedă epitopii antigenici ai proteinei de înveliş de suprafaţă (S) HBV. Produsele de la doi producători sunt exprimate din S. cerevisiae recombinant. Se recomandă ca pacienţii să primească 3 doze, a doua doză la 1 lună după prima şi a treia doză la 6 luni după prima. Calea şi locul de injectare sunt IM în muşchiul deltoid sau, pentru sugari şi copii mici, în coapsa anterolaterală. Vaccinurile ating o imunogenitate de 94% până la 98% în rândul adulţilor cu vârsta cuprinsă între 20 şi 39 de ani, la 1 până la 2 luni după a treia doză. Adulţii cu vârsta peste 40 de ani ating 89% imunogenitate. Sugarii, copiii mici şi adolescenţii ating o imunogenitate de 96% până la 99%.

Vaccinul este furnizat sub formă de suspensie adsorbită pe hidroxid de aluminiu. Perioada de valabilitate este de 36 de luni. Vaccinul trebuie păstrat la 2°C până la 8°C şi trebuie aruncat dacă este congelat. Îngheţarea distruge potenţa.

LYMErix146

Boala Lyme este cauzată de spirocheta Borrelia burgdorferi. Microorganismul este transmis în primul rând prin căpuşe şi este endemic în zonele puternic împădurite şi pădurile. Boala produce simptome asemănătoare artritei. Un vaccin împotriva bolii Lyme a fost creat prin dezvoltarea unui E. coli recombinant care conţine gena pentru proteina bacteriană de suprafaţă exterioară. Această proteină (OspA) este un singur lanţ polipeptidic de 257 de aminoacizi cu lipide legate covalent la capătul N-terminal. Vaccinul este formulat ca o suspensie cu hidroxid de aluminiu ca adjuvant de adsorbţie. În cadrul testării, subiecţii între 15 şi 70 de ani imunizaţi cu 3 doze de LYMErix la 0, 1 şi 12 luni au demonstrat o scădere cu 78% a probabilităţii de infecţie.

LYMErix are o perioadă de valabilitate de 24 de luni. Trebuie păstrat la 2°C până la 8°C şi trebuie aruncat dacă este congelat. Dacă este necesar, vaccinul poate tolera 4 zile la temperatura camerei.

COMVAX

Comvax este o combinaţie de conjugat Haemophilus influenzae tip b şi hepatită B (recombinant). Acesta a fost recent aprobat de Comitetul Consultativ pentru Practici de Imunizare (ACIP). Fiecare doză de 0,5 ml conţine 7,5 ^g de H. influenzae tip b poliribosilribitol fosfat (PRP), 125 fig de complex proteic al membranei exterioare de Neisseria meningitidis (OMPC) şi 5 fig de antigen de suprafaţă al hepatitei B (HBsAg) pe un adjuvant de hidroxid de aluminiu. Comitetul pentru Boli Infecţioase, Academia Americană de Pediatrie şi Academia Consultativă a Medicilor de Familie recomandă ca toţi sugarii să primească vaccinul. Trei doze trebuie administrate la vârsta de 2, 4 şi 12 până la 15 luni. Vaccinul nu trebuie administrat sugarilor cu vârsta mai mică de 6 săptămâni din cauza

suprimării potențiale a răspunsului imun la PRP-OMPC cu doze ulterioare de Comvax TM. Seria ar trebui să fie finalizată în 12 până la 15 luni.

Vaccinuri în dezvoltare

Un număr destul de mare de vaccinuri generate de biotehnologie sunt în dezvoltare (Tabelul 4.10).

Unele dintre ele sunt în categoria „vaccinurilor terapeutice". Aceste vaccinuri sunt concepute pentru a se lega de receptorii celulari, molecule endogene şi aşa mai departe, producând efecte farmacologice specifice. De exemplu, dacă o celulă are un anumit receptor care leagă un ligand pentru a activa celula, legarea unui anticorp produs de un vaccin specific la receptor va preveni activarea. Dacă o tumoare are o cerinţă pentru o astfel de legare receptor-ligand, utilizarea unui vaccin pentru a dezvolta anticorpi la receptor sau ligand ar trebui să prevină sau să încetinească proliferarea celulară.

Opreparare a anticorpilor147-149

Tehnici de hibridom (anticorp monoclonal).

Într-un răspuns imun umoral, celulele plasmatice derivate din limfocitele B produc anticorpi cu variaţii în structura chimică. Din punct de vedere biologic, aceste variaţii extind utilitatea anticorpului secretat. Aceste variaţii sunt cauzate de maturarea afinităţii, tendinţa de creştere a afinităţii anticorpului pentru antigen cu fiecare provocare şi mutaţia în momentul recombinării somatice. Aceste fenomene produc anticorpi cu specificităţi uşor diferite. Deoarece clonele celulelor producătoare de anticorpi furnizează mai mult de un tip structural de anticorpi, ele se numesc anticorpi policlonali. Un alt tip de anticorp constă din populaţii foarte omogene de proteine hibride produse de o clonă de limfocite B special preparate. Aceşti anticorpi, lipsiţi de variaţii structurale, sunt foarte „concentraţi" pe determinanţii sau epitopii omologilor lor antigenici şi sunt numiţi monoclonali.

O problemă cu crearea de MAb este că nu se poate pur şi simplu să pregătească un limfocit B care produce anticorpi şi să-l propagă. Astfel de celule trăiesc doar pentru scurt timp în mediul de laborator. În schimb, celulele producătoare de anticorpi sunt fuzionate cu o linie celulară nemuritoare (tumorală) pentru a crea hibridoame - celule cu viaţă lungă, secretoare de anticorpi. Trucul este să selectezi celulele monoclonale care produc anticorpul dorit. Tehnica hibridomului a deschis uşa către noi anticorpi terapeutici, agenţi imagistici, truse de testare de diagnostic radiologic, agenţi de livrare a radionuclizilor ţintiţi şi truse de testare la domiciliu.

În metoda hibridomului (Fig. 4.14), un şoarece sau alt animal mic este sensibilizat cu un antigen. Când a fost atins un titru suficient de mare de anticorp împotriva antigenului selectat, animalul este sacrificat şi celulele sale splinei sunt colectate. Celulele splinei conţin un număr mare de limfocite B şi este sigur că unele vor fi capabile să producă anticorpi specifici antigenului. Deoarece celulele splinei sunt limfocite B normale, ele au o durată de

viaţă foarte scurtă în culturile celulare. Prin urmare, trebuie folosită o metodă pentru a le prelungi durata de viaţă.

Pentru a produce MAb, celulele B sunt fuzionate cu celule de mielom nemuritoare în prezenţa unor fusogeni, cum ar fi PEG. Această procedură produce genetic celule seminormale şi semimielom. Deoarece celulele de mielom sunt nemuritoare, problema longevităţii este rezolvată. Procesul de selecţie depinde de două linii celulare de mielom diferite: una lipsită de enzima hipoxantin-guanină fosforibozil transferaza (HGPRT), o enzimă cheie în căile de salvare a nucleotidelor, iar cealaltă lipsită de gena Tk, o genă cheie în căile de biosinteză pirimidină. Celulele B ale splinei sunt HGPRT şi Tk (+), în timp ce celulele de mielom sunt HGPRT şi Tk (-). Această linie celulară de mielom nu poate supravieţui într-un mediu care conţine aminopterina, un inhibitor al timidilat sintetazei, deoarece nu poate sintetiza pirimidine. Linia celulară HGPRT (-) nu poate folosi căile de salvare a purinei pentru a produce nucleotide, forţând-o să utilizeze timidilat sintetaza. Cu timidilat sintetaza inhibată, celula moare. După fuziune, celulele sunt menţinute pe un mediu care conţine hipoxantină, aminopterină şi timidină (HAT). Numai celulele care sunt fuzionate „corect" între o celulă de splină (HGPRT [■T]) şi o celulă ^nyelo^na (i^n^nortal), adică un hibridom, pot supravieţui în mediu HAT. Celulelor de mielom fuzionate (mielom-mielom) le lipsesc genele corecte şi nu pot supravieţui. Celulele splinei fuzionate (splină-splină) nu pot creşte în cultură. Astfel, doar hibridomul fuzionat (mielom-splină) supravieţuieşte. Hipoxantina şi timidina furnizează precursori pentru creşterea celulelor HGPRT (+). Aminopterina suprimă celulele care nu au fuzionat. Hibridoamele pot fi izolate într-o placă cu 96 de godeuri şi transferate în culturi mai mari pentru proliferare. Mediul de cultură va conţine în cele din urmă o concentraţie mare de MAb împotriva antigenului original. Acest anticorp poate fi purificat până la omogenitate.

MAbs, fiind proteine, tind să fie foarte imunogeni la oameni. Acest lucru este valabil mai ales pentru MAb-urile produse în cultura de şoarece. Oamenii încep să dezvolte anticorpi împotriva

MAb de şoarece după o singură doză. Acest lucru este firesc. Gazda umană montează un răspuns de anticorpi la un antigen străin. Răspunsul anticorpului uman antişoarece (cunoscut sub numele de HAMA) a avut tendinţa de a limita utilizarea monoclonalilor în terapia umană.

În dezvoltarea unei metode pentru a face MAb utili la oameni, este necesar să se elimine caracteristicile imunogene ale şoarecelui din MAb. Regiunea de recunoaştere a antigenului (Fab) a MAb trebuie să-şi păstreze însă capacitatea de a se lega de antigen. Dacă această caracteristică este modificată, anticorpul va fi probabil inutil. În cadrul lanţurilor uşor şi grele ale porţiunilor Fab ale moleculelor de anticorp se află regiuni care sunt numite regiuni care determină complementaritatea sau CDR. Fiecare lanţ are trei dintre acestea. Unul dintre CDR-uri, CDR3, este situat la joncţiunea dintre domeniile variabile şi comune. CDR3 este, de asemenea, denumită regiune hipervariabilă, deoarece cea mai mare parte a variabilităţii moleculei de anticorp este concentrată acolo. Acestea trebuie să fie intacte pentru legarea specifică antigen-anticorp. Răspunsurile imune împotriva MAb murin sunt

direcţionate nu numai împotriva regiunilor variabile, ci şi asupra regiunilor constante. Prin urmare, pentru a scădea imunogenitatea unui MAb, trebuie să creaţi anticorpi care au fost „umanizaţi". În producţia de MAb, de obicei, domeniile VH şi VL ale unui anticorp uman sunt înlocuite cu regiunile corespunzătoare din anticorpul de şoarece, lăsând intactă specificitatea, dar folosind regiuni constante umane care nu ar trebui să fie imunogene. Anticorpii ca aceştia se numesc himeric şi sunt mai puţin imunogeni şi au un timp de înjumătăţire mai lung la pacienţii umani. Exemple de MAb himerice sunt abciximab, rituximab, infliximab şi basiliximab.

Sunt disponibile metode pentru dezvoltarea de MAb cu 95% până la 100% secvenţă umană. Prin utilizarea şoarecilor transgenici, toate genele esenţiale ale anticorpilor umani pot fi exprimate.

Medicamente cu anticorpi monoclonali

RITUXIMAB150.151

Rituximab (Rituxan, Himeric) este un MAb îndreptat împotriva antigenului CD20 exprimat pe suprafeţele limfocitelor B normale şi maligne. MAb este produs în cultură de suspensie de mamifere (CHO) şi este un MAb himeric (murin/uman) de tip IgG1k. Proteina este compusă din regiuni variabile ale lanţului uşor şi greu murine şi regiuni constante umane. Rituximab este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu limfom non-Hodgkin cu celule B CD20(+) cu celule B recidivante sau refractare, de grad scăzut sau folicular. Rituximabul se leagă în mod specific de antigenul CD20 (antigen de diferenţiere restricţionat la limfocitele B umane, o proteină transmembranară hidrofobă exprimată pe limfocitele pre-B şi B mature). CD20 este o proteină de 35 până la 37 kDa şi poate juca un rol în activarea şi reglarea celulelor B şi poate fi un canal ionic de calciu. Antigenul este, de asemenea, exprimat pe mai mult de 90% din celulele B limfomului non-Hodgkin, dar nu se găseşte pe celulele stem hematopoietice, celulele pro-B, celulele plasmatice normale sau alte ţesuturi normale. CD20 reglează etapele timpurii în procesul de activare pentru iniţierea şi diferenţierea ciclului celular.

GEMTUZUMAB OZOGAMICIN152-153

Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg, moleculă de fuziune) este un MAb derivat din antigenul CD33, o proteină de adeziune dependentă de acid sialic, exprimată pe suprafaţa blasturilor de leucemie şi a celulelor normale imature de origine mielomonocitară, dar nu şi pe celulele stem hematopoietice normale. CD33 leagă acidul sialic şi pare să regleze semnalizarea în celulele mieloide. Anticorpul este IgG4k recombinant, umanizat, legat de antibioticul antitumoral citotoxic ozogamicin (din familia calicheamicinei). Peste 98,3% dintre aminoacizii gemtuzumabului sunt de origine umană. Regiunea constantă a MAb conţine secvenţe umane, în timp ce CDR-urile derivă dintr-un anticorp murin care leagă CD33. Anticorpul este legat de N-acetil-y-calicheamicina printr-un linker bifuncţional.

Gemtuzumab ozogamicin este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu leucemie mieloidă acută CD33 pozitivă în primă recădere în rândul adulţilor cu vârsta de 60 de ani sau peste care nu sunt consideraţi candidaţi pentru chimioterapie citotoxică.

Gemtuzumab ozogamicin se leagă de antigenul CD33 exprimat de celulele hematopoietice. Acest antigen este exprimat pe suprafaţa blastelor leucemice la mai mult de 80% dintre pacienţii cu leucemie mieloidă acută. CD33 este, de asemenea, exprimat pe celulele formatoare de colonii mieloide normale şi leucemice, inclusiv pe precursori clonogene leucemici, dar nu este exprimat pe celule stem hematopoietice pluripotente sau pe celule nehematopoietice. Legarea anticorpului anti-CD33 are ca rezultat un complex care este interiorizat. La interiorizare, derivatul de calicheamicină este eliberat în interiorul lizozomilor celulelor mieloide. Derivatul de calicheamicină eliberat se leagă de şanţul minor al ADN-ului şi provoacă rupturi dublu-catenar şi moarte celulară.

ALEMTUZUMAB154-155

Alemtuzumab (Campath) este MAb umanizat (Campath-IH) care este direcţionat împotriva glicoproteinei CD52 de suprafaţă celulară de 21 până la 28 kDa. CD52 este exprimat pe suprafaţa limfocitelor B şi T normale şi maligne, celulelor NK, monocitelor, macrofagelor şi ţesuturilor sistemului reproducător masculin. Anticorpul Campath-IH este o formă IgG1 k cu regiuni variabile şi constante umanizate şi CDR-uri de la un MAb de şobolan, Campath-1G.

Alemtuzumab este indicat pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice cu celule B la pacienţii care au fost trataţi cu agenţi alchilanţi şi care au eşuat cu această terapie. Alemtuzumab se leagă de CD52, un antigen nemodulator care este prezent pe suprafaţa în esenţă a tuturor limfocitelor B şi T; majoritatea monocitelor, macrofagelor şi celulelor NK şi o subpopulaţie de granulocite. Mecanismul de acţiune propus este liza dependentă de anticorpi a celulelor leucemice după legarea suprafeţei celulare.

BASILIXIMAB156158

Basiliximab (Simulect, Himeric) este un MAb produs de o linie de celule monoclonale de şoarece care a fost conceput pentru a produce glicoproteina anticorpului basiliximab IgG1k. Produsul este himeric (murin/uman). Basiliximab este indicat pentru profilaxia respingerii acute a organelor la pacienţii cărora li se administrează transplant renal atunci când este utilizat ca parte a unui regim de imunosupresoare şi corticosteroizi. Basiliximabul este, de asemenea, indicat în transplantul renal la copii.

Basiliximabul se leagă în mod specific de lanţul „-al receptorului IL-2 (antigenul CD25, parte a situsului receptor al IL-2 cu trei componente). Aceste situsuri sunt exprimate pe suprafeţele limfocitelor T activate. Odată legat, blochează receptorul IL-2« cu o afinitate extrem de mare. Această legare specifică, de mare afinitate la IL-2« inhibă competitiv activarea limfocitelor mediată de IL-2, un eveniment critic în răspunsul imun celular în respingerea alografei.

DACLIZUMAB159-160

Din punct de vedere molecular, daclizumab (Zenapax, Chimeric) este un MAb IgG1 care se leagă în mod specific la subunitatea a a receptorului IL-2 (receptorul IL-2 activat complet, de mare afinitate constă în interacţiunea subunităţilor a, [3 şi y). Receptorii IL-2 sunt exprimaţi pe suprafeţele limfocitelor activate, unde mediază expansiunea şi diferenţierea clonală a limfocitelor. Daclizumab este o proteină himerică (90% umană şi 10% şoarece) IgG1. MAb vizează doar celulele T activate recent care au interacţionat cu antigenul şi s-au dezvoltat din forma lor naivă în forma lor activată. În acest moment sunt exprimaţi receptorii IL-2. Secvenţele umane de aminoacizi ale daclizumab derivă din domenii constante ale IgG umană, iar domeniile variabile sunt derivate din anticorpul fuzionat de mielom Eu. Secvenţele murine derivă din CDR-urile unui anticorp anti-IL2" de şoarece.

Indicaţiile pentru daclizumab sunt profilaxia rejetului acut de organ la pacienţii care primesc transplant renal, ca parte a unui regim imunosupresor care include ciclosporină şi corticosteroizi. Mecanismul de acţiune este acelaşi cu cel al basiliximabului.

MUROMONAB-CD3161163

Muromonab-CD3 (murin, Orthoclone-OKT3) este o imunoglobulină de şoarece nemodificată, o IgG2a, monoclonală. Leagă o glicoproteină de pe suprafaţa limfocitelor T mature. Celulele T mature au, ca parte a mecanismului de transducţie a semnalului complexului receptor al celulelor T, un set de trei glicoproteine care sunt numite colectiv CD3. Împreună cu proteina zeta, moleculele CD3 devin fosforilate atunci când receptorul celulei T este legat de un fragment de peptidă şi de complexul major de histocompatibilitate. CD3 şi moleculele zeta fosforilate transmit informaţii în celulă, producând în cele din urmă factori de transcripţie care intră în nucleu şi direcţionează activitatea celulelor T. Prin legarea de CD3, muromonab-CD3 previne transducerea semnalului în celulele T.

Muromonab-CD3 blochează funcţia celulelor T care sunt implicate în rejecţia renală acută. Prin urmare, este indicat pentru tratamentul respingerii acute a alogrefei la pacientii cu transplant de inima si ficat rezistenti la terapiile standard cu steroizi.

ABCIXIMAB164-165

Abciximab (ReoPro, himeric) este un MAb produs de receptorul glicoproteină IIb/IIIa al trombocitelor umane. Preparatul este fragmentat, conţinând doar porţiunea Fab a moleculei de anticorp. Acest MAb este o imunoglobulină himerică om-şoarece. Fragmentele Fab pot conţine regiuni variabile de lanţ greu şi uşor de şoarece şi regiuni umane constante de lanţ greu şi uşor.

Abciximab este indicat ca adjuvant la angioplastia coronariană transluminală percutanată sau aterectomia pentru prevenirea complicaţiilor ischemice cardiace acute la pacienţii cu risc crescut de închidere bruscă a unui vas coronarian tratat. Abciximab pare să scadă incidenţa infarctului miocardic.

Abciximabul se leagă de receptorul intact GPIIb/GPIIIa, care este un membru al familiei integrinei de receptori de adeziune şi receptorii majori specifici trombocitelor implicaţi în agregare. Anticorpul previne agregarea trombocitelor prin prevenirea legării fibrinogenului, a factorului von Willebrand şi a altor molecule de adeziune pe trombocitele activate. Inhibarea legării la receptorii de suprafaţă poate fi rezultatul obstacolului steric sau al efectelor conformaţionale care împiedică moleculele mari să se apropie de receptor.

TRASTUZUMAB166-167

Trastuzumab (Herceptin, umanizat) este un MAb produs din proteina receptorului factorului de creştere epidermic uman de tip 2 (HER2). Acest MAb este o imunoglobulină umană-murină. Conţine domenii structurale umane (cadru) şi CDR-ul unui anticorp murin (4D5) care se leagă în mod specific la HER2. IgGi k este structura de tip, iar anticorpul este monoclonal. Proteina inhibă proliferarea celulelor tumorale umane care supraexprimă HER2.

Trastuzumab este indicat pentru utilizare ca agent unic pentru tratamentul pacienţilor cu cancer de sân metastatic ale căror tumori supraexprimă proteina HER2 şi care nu au primit chimioterapie pentru boala lor metastatică.

Proto-oncogena HER2 codifică o proteină receptor transmembranar de 185 kDa care este legată structural de receptorul factorului de creştere epidermic HER2. Supraexprimarea acestei proteine este observată în 25% până la 30% dintre cancerele de sân primare. Trastuzumab se leagă cu afinitate mare de domeniul extracelular al HER2. Inhibă proliferarea celulelor tumorale umane care supraexprimă HER2. Trastuzumab mediază, de asemenea, procesul de citotoxicitate celulară mediată de anticorpi (ADCC). Acest proces, care duce la moartea celulelor, este exercitat de preferinţă asupra celulelor canceroase care supraexprimă HER2 faţă de cele care nu supraexprimă HER2.

INFLIXIMAB168-169

MAb infliximab (Remicade, himeric) este produs din celule care au fost sensibilizate cu TNFa uman. MAb este o imunoglobulină himerică om-şoarece. Regiunile constante sunt de secvenţă de peptidă umană, iar regiunile variabile sunt murine. MAb este de tip IgG1 k.

Infliximab este indicat pentru tratamentul bolii Crohn cu activitate moderată până la severă pentru a reduce semnele şi simptomele la pacienţii care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele convenţionale. Infliximabul se leagă în mod specific de TNFa. Neutralizează activitatea biologică a TNFa prin legarea cu afinitate ridicată la formele solubile şi transmembranare ale TNF. Infliximab distruge celulele producătoare de TNFa. Un mecanism suplimentar prin care infliximabul ar putea funcţiona este următorul: prin inhibarea TNFa, căile care conduc la IL-1 şi IL-6 sunt inhibate. Aceste interleukine sunt citokine inflamatorii. Inhibarea producţiei lor blochează o parte din inflamaţia comună bolii Crohn.

Truse de testare cu radionuclizi ai anticorpilor monoclonali

ARCITUMOMAB170

Arcitumomab (CEA-Scan) este un fragment Fab' monoclonal murin al IMMU-4, un MAb generat în lichidul de ascită murină. Atât IMMU-4, cât şi arcitumomabul reacţionează cu antigenul carcinoembrionar (CEA), un antigen asociat tumorii, a cărui expresie este crescută în diferite carcinoame, în special cele ale tractului GI. Preparatul este o proteină, fragment murin Ig Fab de la IgG1, pentru marcarea chimică cu Tc-99m.

Arcitumomab/Tc-99m este destinat utilizării cu evaluări diagnostice standard pentru detectarea prezenţei, locaţiei şi extinderii carcinomului colorectal recurent sau metastatic care implică ficatul, abdomenul extrahepatic şi pelvisul, cu un diagnostic confirmat histologic. IMMU-4 (şi fragmentele Fab' ale arcitumomab) se leagă de antigenul carcinoembrionar (CEA), a cărui expresie este crescută în carcinom. Se injectează Arcitumomab/Tc-99m, iar scanarea cu radionuclizi este citită 2 până la 5 ore mai târziu.

NOFETUMOMAB MERPENTAN171

Nofetumomab merpentan (Verluma Kit) este fragmentul Fab derivat din MAb murin NR-LU-10. Produsul este o proteină, IgG2b, monoclonală care a fost fragmentată din NR-LU-10. Nofetumomab are doar porţiunea Fab. NR-LU-10 şi nofetumomab sunt direcţionate împotriva unui antigen proteic de 40 kDa care este exprimat în diferite tipuri de cancer şi în unele ţesuturi normale.

Nofetumomab este indicat pentru detectarea şi evaluarea bolii în stadiu extins la pacienţii cu cancer pulmonar cu celule mici, confirmat prin biopsie, netratat anterior, prin scanare osoasă, scanare CT (cap, torace, abdomen) sau radiografie toracică.

Nofetumomab merpentan posedă un linker şi un chelator care leagă tehneţiul de peptidă. Acesta este un ligand de fentioat, 2,3,5,6-tetrafluorofenil-4,5-bis-S-[1-etoxietil]-tioacetoamidopentanoat, de unde denumirea de merpentan.

SATUMOMAB PENDETIDE172

Satumomab pendetide (OncoScint, murină) este o trusă pentru In-111. Satumomab este preparat dintr-un anticorp murin crescut la un extract îmbogăţit cu membrană de metastază hepatică a carcinomului mamar uman. Este o proteină, anticorp IgG1 k şi monoclonal. MAb recunoaşte glicoproteina asociată tumorii (TAG) 72, o moleculă asemănătoare mucinei cu o masă mai mare de 100.000 Da.

Satumomab este indicat ca ajutor de diagnostic în determinarea extinderii şi a localizării bolii maligne extrahepatice la pacienţii cu cancer colorectal şi ovarian cunoscut. Acest agent este utilizat după finalizarea testelor standard de diagnosticare şi atunci când sunt necesare informaţii suplimentare. Cancerul trebuie să fie recurent sau diagnosticat anterior prin alte metode.

Satumomab se localizează la TAG 72. Anticorpul este modificat chimic astfel încât se leagă de indiu-111 radioactiv, care este amestecat cu anticorpul chiar înainte de injectare.

Tehnicile de imagistică vor dezvălui localizarea satumomabului ca „puncte fierbinţi”. Pentru a lega indiul-111 de proteina satumomab, este utilizat un linker-chelator. Acesta este clorhidratul de gli-cil-tirosil-(^,e-dietilentriaminpentaacetic acid)-lisină.

IMCIROMAB PENTETATE173

Imciromab pentetate (murin; Myoscint Kit pentru prepararea indiului-111 imciromab pentetat) este un fragment de imunoglobulină murină ridicat la lanţul greu al miozinei umane. Medicamentul este o proteină din clasa IgG2 k. Este monoclonal, constând numai din fragmentele de legare a Fab, şi este legat de acidul dietilentriamină pentaacetic linker-chelator pentru marcarea cu indiu-111. Imciromab se leagă de lanţul greu al miozinei umane, proteina intracelulară găsită în celulele musculare cardiace şi scheletice.

Imciromab pentetat este indicat pentru detectarea prezenţei şi localizarii leziunii miocardice la pacienţii după un infarct miocardic suspectat. În miocardul normal, proteinele intracelulare, cum ar fi miozina, sunt izolate din spaţiul extravascular de către membrana celulară şi sunt inaccesibile pentru legarea anticorpilor. După lezarea miocitelor, membrana celulară îşi pierde integritatea şi devine permeabilă la macromolecule, ceea ce permite Imciromab-In-111 să intre în celule, unde se leagă de miozina intracelulară. Medicamentul se localizează în ţesuturile infarctate, unde scanarea cu radionuclizi îl poate vizualiza.

CAPROMAB PENDETIDE174

Capromab (ProstaScint Kit pentru prepararea In-111 capromab pendetide, murină) este un MAb (IgG1 k murină) care derivă dintr-o sensibilizare iniţială cu o glicoproteină exprimată de epiteliul prostatic cunoscut sub numele de antigen al membranei de suprafaţă a prostatei (PSMA). MAb recunoaşte PSMA în mod specific şi, prin urmare, este specific pentru adenocarcinoamele de prostată. Medicamentul este utilizat la pacienţii nou diagnosticaţi cu cancer de prostată dovedit, care prezintă un risc crescut de metastaze limfatice pelvine. PSMA a fost găsit în multe leziuni primare şi metastatice de cancer de prostată. Markerul domeniului citoplasmatic 7E11-C5.3 reacţionează cu mai mult de 95% din adenocarcinoamele evaluate.

Pentru a uni indiul-111 la anticorp, este utilizat un linker-chelator. Acest fragment este gliciltirozil-(N-etiletriamină-acid pentaacetic)-lizină HCI.

Un anticorp monoclonal radionuclid terapeutic175

IBRITUMOMAB TIUXETAN

Ibritumomab (truse Zevalin pentru prepararea In-111 Zevalin şi Y-90 Zevalin, murină) este un MAb derivat dintr-o sensibilizare iniţială cu antigenul CD20, exprimat pe suprafaţa celulelor B normale şi maligne. Anticorpul este un subtip murin IgG1 k, îndreptat împotriva antigenului CD20. Este produs într-o linie celulară CHO. Ibritumomab este indicat pentru utilizare ca regim în mai multe etape pentru tratarea pacienţilor cu limfom non-Hodgkin cu

celule B, folicular sau transformat, cu recădere sau refractar, inclusiv cu limfom non-Hodgkin folicular rituximabrefractar.

Ibritumomab tiuxetan se leagă în mod specific de antigenul CD20 (antigen de diferenţiere restricţionat la limfocitele B umane). CD20 este exprimat pe limfocitele pre-B şi B mature şi pe mai mult de 90% din limfomul non-Hodgkin cu celule B. Când CDR-ul ibritumomab tiutuxan se leagă de antigenul CD20, este iniţiată apoptoza. Chelatul tiutuxan leagă strâns indiul-111 şi ytriul-90. Emisia beta induce leziuni celulare prin formarea de radicali liberi in celulele tinta si celulele vecine. Tiutuxan este |W-[2-bis(carboximetil)amino]-3-(p-izotiocianatofenil)propil]-[W[2-bis(carboximetil)amino]2-(metil)-etil]glicină.

Truse de testare la domiciliu176

Există diverse kituri de testare la domiciliu pe bază de MAb care sunt concepute pentru a detecta sarcina şi ovulaţia. De exemplu, un kit de test de sarcină vizează antigenul gonadotropinei corionice umane şi afişează un anumit semn dacă testul este pozitiv. Celălalt tip de kit de testare prezice ovulaţia ţintind LH în urină. Chiar înainte de ovulaţie, LH creşte. Trusa de testare este concepută pentru a detecta şi semnala momentul ovulaţiei. Aceste truse de testare, bazate pe tehnicile complexe ale MAbs, sunt concepute pentru a fi cât mai simple şi fără erori posibil pentru pacienţi.

O GENOMICA

Genomica177 este un termen care înseamnă „un studiu al genelor şi al funcţiilor lor". În prezent, genomica este probabil forţa motrice centrală pentru descoperirea de noi medicamente şi pentru noi tratamente pentru boli. Terapia genică este un concept despre care se discută des. Proiectul genomului uman, care a fost finalizat în mare parte în anul 2000, a furnizat peste 4 miliarde bp de date care au fost depozitate în baze de date publice. Secvenţierea genomului în sine a fost o sarcină enormă, dar corelarea datelor genomice cu stările de boală, locurile de ataşare microbiană şi situsurile receptorilor de medicamente este încă la început. Odată ce aceste probleme sunt rezolvate, datele genomice vor fi utilizate pentru a diagnostica şi trata boala şi pentru a dezvolta noi medicamente specifice stărilor de boală (şi eventual specifice unui pacient). Studierea geneticii căilor biochimice va oferi o intrare în terapiile bazate pe enzime. Vor exista, fără îndoială, o serie de noi ţinte pentru terapia medicamentoasă. Deoarece descifrarea informaţiilor pe care le oferă secvenţa genomică este o întreprindere complexă, aceste beneficii probabil vor apărea ani în viitor.

Dezvăluirea codului genomic pentru a determina relaţiile structură-funcţie: bioinformatică

Când luăm în considerare subiectul bioinformaticii, trebuie să recunoaştem că acesta este un termen larg, care acoperă multe domenii de cercetare diferite. Rădăcinile bioinformaticii se află în domeniul vechi de decenii al biologiei computaţionale. Progresele în tehnologia computerelor care au generat calcule mai rapide au alimentat extinderea acestui domeniu în multe domenii ştiinţifice diferite, la fel ca şi dezvoltarea de noi algoritmi matematici care au permis rezolvarea rapidă a problemelor extrem de sofisticate. De exemplu, cu tehnologia computerizată disponibilă în 2003, este relativ simplu să se determine o structură

tridimensională a unei proteine prin cristalografie cu raze X, prin abordări de rezonanţă magnetică nucleară-geometrie distanţă-dinamică moleculară sau să compare un set mare de gene din punct de vedere structural. Din bioinformatică au apărut noi discipline ştiinţifice: genomica funcţională, genomica structurală şi genomica evolutivă. Termenul de bioinformatică este aplicat în mod obişnuit experimentelor în genomică care se bazează pe calcule sofisticate.

Unul dintre motivele pentru care metodele computaţionale sunt atât de critice este că macromoleculele biologice trebuie simulate într-un mediu tridimensional pentru a se face comparaţii şi vizualizări realiste. O moleculă tipică este reprezentată într-un computer printr-un set de trei coordonate carteziene per atom care specifică poziţia fiecărui atom în spaţiu. Există seturi de unghiuri cu trei atomi şi diedre pentru a specifica conectivitatea interatomică şi desemnări pentru punctele de început şi de sfârşit ale lanţurilor, acolo unde este necesar. Din fericire, este o chestiune relativ simplă să construieşti sau să descărcaţi molecule din baze de date. Deşi sistemul de coordonate carteziene oferă poziţiile relative ale atomilor în spaţiu, computerul oferă posibilitatea de a lăsa molecula să evolueze în a patra dimensiune, timpul. Aici sunt utilizate rutinele de minimizare a energiei şi simulările de dinamică moleculară.

Genomica funcţională

Genomica funcţională încearcă să facă o inferenţă despre funcţia unei gene (Fig. 4.15). Având în vedere o nouă secvenţă de genă care urmează să fie testată, metoda genomicii funcţionale începe prin a compara noua genă cu secvenţele genetice dintr-o bază de date. În unele cazuri, se poate face numele genei, o funcţie sau o analogie apropiată cu genele identificate anterior. Gena de testare este apoi folosită ca şablon pentru a construi, într-un computer, un model tridimensional al proteinei. Modelul tridimensional este rafinat prin căutarea în baze de date pentru posibile structuri pliate ale produsului proteic. În cele din urmă, structura probabilă pliată a proteinei din noua genă este dedusă prin comparaţie cu modelele de pliere ale proteinelor cu structură şi funcţie cunoscute.

Figura 4.15 • Etape în practica genomicii funcţionale.

Metoda menţionată mai sus nu este lipsită de dificultăţi. Există o mulţime de suprapunere genetică între organisme de diferite tipuri. De obicei, ca prim pas, secvenţele genomice ale procariotelor şi arheobacteriilor sunt scăzute, dar încă poate exista o suprapunere cu organisme precum drojdiile. În plus, genomul uman posedă introni şi exoni, iar componentele genetice care codifică o proteină se pot afla pe părţi ale unui cromozom care sunt separate de un număr mare de nucleotide, sau gena poate fi chiar distribuită pe mai mult de un cromozom.

Micromatrice ADN178'179

Fiecare celulă din corpul uman conţine un set complet de cromozomi şi un complement identic de gene. La un moment dat într-o celulă dată, doar o fracţiune din aceste gene poate fi exprimată. Genele exprimate sunt cele care dau fiecărei celule unicitatea sa. Folosim termenul expresie genică pentru a descrie transcrierea informaţiilor conţinute în codul ADN în molecule de ARNm care sunt traduse în proteinele care îndeplinesc funcţiile majore ale celulei. Cantitatea şi tipul de ARNm care este produs de o celulă oferă informaţii despre genele care sunt exprimate şi modul în care celula răspunde dinamic la condiţiile în schimbare (de exemplu, boală). Expresia genelor poate acţiona ca un comutator „pornit/oprit" pentru a controla genele care sunt exprimate şi un regulator de nivel, oarecum ca un control al volumului, care creşte sau scade nivelul de expresie după cum este necesar. Astfel, genele pot fi activate sau dezactivate şi scăzute sau ridicate.

Din punct de vedere istoric, oamenii de ştiinţă care doresc să studieze expresia genelor ar putea analiza ARNm din liniile celulare, dar complexitatea sarcinii a însemnat că doar câteva gene ar putea fi studiate deodată. Apariţia tehnologiei ADN microarray permite oamenilor de ştiinţă să analizeze expresia a mii de gene într-un singur experiment, rapid şi eficient. Tehnologia de microarray ADN facilitează identificarea şi clasificarea informaţiilor despre secvenţa ADN şi ia măsuri pentru atribuirea de funcţii noilor gene. Preceptul fundamental al tehnologiei microarray este că orice moleculă de ARNm se poate hibridiza cu şablonul ADN din care a provenit.

Într-un experiment tipic de microarray, o matrice este construită din multe probe de ADN. Automatizarea care a fost dezvoltată pentru industria cipurilor de siliciu ajută la această procedură, identificând mii de mostre diferite de ADN pe plăci de sticlă, cipuri de siliciu sau napolitane. ARNm izolat din celulele sondei este tratat cu un amestec de nucleotide marcate fluorescent (de obicei roşii, verzi şi galbene) în prezenţa transcriptazei inverse. Acest proces generează ADNc marcat fluorescent. Fluorii vor emite lumină atunci când sunt excitaţi cu un laser. Acizii nucleici marcaţi sunt consideraţi sonde mobile care, atunci când sunt incubate cu ADN-ul staţionar, hibridizează sau se leagă de moleculele complementare (secvenţe care se pot perechi de baze între ele). După hibridizare, ADNc legat este detectat prin utilizarea unui scaner laser. Datele despre prezenţa sau absenţa fluorescenţei, culoarea şi intensitatea în diferitele puncte ale matricei sunt achiziţionate într-un computer pentru analiză.

Ca exemplu, putem lua în considerare două celule: tipul de celulă 1, o celulă sănătoasă, şi tipul de celulă 2, o celulă bolnavă. Ambele tipuri de celule conţin un set identic de patru gene: A, B, C şi D. ARNm este izolat din fiecare tip de celulă şi utilizat pentru a crea ADNc marcat cu fluorescent. În acest caz, se utilizează roşu şi verde. Probele marcate sunt amestecate şi incubate cu o microarray care conţine genele imobilizate A, B, C şi D. Moleculele marcate se leagă la situsurile din matrice corespunzătoare genelor care sunt exprimate în fiecare celulă. Un scaner robot, de asemenea, un produs al tehnologiei cu cip de siliciu, excită etichetele fluorescente, iar imaginile sunt stocate într-un computer. Computerul poate calcula raportul de fluorescenţă roşu-verde, poate scădea zgomotul de fundal şi aşa mai departe. Computerul creează un tabel cu intensitatea fluorescenţei de la roşu la verde pentru fiecare punct din matrice. Poate că ambele celule exprimă aceleaşi

niveluri de genă A, celula 1 exprimă mai mult din gena B, celula 2 (celula bolnavă) exprimă mai mult din gena C şi nicio celulă nu exprimă gena D. Aceasta este o explicaţie simplistă; au fost raportate experimente în care au fost plasate până la 30.000 de puncte în microarray.

Micromatricele ADN pot detecta modificări ale nivelurilor de expresie a genelor, modele de expresie (de exemplu, ciclul celular), câştiguri şi pierderi genomice (de exemplu, părţi pierdute sau rupte ale cromozomilor în celulele canceroase) şi mutaţii în ADN (polimorfism cu un singur nucleotide [SNP]). SNP-urile sunt, de asemenea, de interes, deoarece pot oferi indicii despre modul în care diferiţi oameni răspund la un singur medicament în moduri diferite.

Proteomica180'181

Cuvântul proteom descrie proteina exprimată de un genom. Proteomica este un efort ştiinţific care încearcă să studieze suma totală a tuturor proteinelor dintr-o celulă din punctul de vedere al funcţiilor lor individuale şi al modului în care interacţiunea proteinelor specifice cu alte componente celulare afectează funcţia acestor proteine. Nu este surprinzător, aceasta este o sarcină foarte complexă. Există mult mai multe proteine decât gene, iar în căile biochimice, o proteină acţionează rar de la sine. În prezent, ştim că expresia mai multor gene este implicată pentru orice proces de boală dat. Cunoaşterea „pur şi simplu" a secvenţei genei rareori demască funcţia proteinei codificate sau relevanţa acesteia pentru o boală. În consecinţă, ştiinţa proteomică nu este dezvoltată până la punctul în care descoperirea medicamentelor poate fi condusă de informaţiile secvenţei genelor. Au existat, totuşi, unele abordări semnificative bazate pe tehnologie în domeniu. Spectroscopia de masă de înaltă rezoluţie permite ca secvenţele de aminoacizi ale proteinelor să fie determinate foarte rapid. Tehnica electroforezei bidimensionale pe gel a avansat, de asemenea, ştiinţa proteomică. Proteomica va oferi, fără îndoială, în cele din urmă ţinte pentru descoperirea medicamentelor şi detectarea stărilor de boală.

Farmacogenomica182

Atunci când companiile farmaceutice dezvoltă noi medicamente pentru orice stare de boală dată, acestea sunt limitate de lipsa de cunoştinţe despre modul în care pacientul individual va răspunde la agent. Nu există algoritmi simpli care să faciliteze predicţia dacă un pacient va răspunde negativ (o reacţie adversă la medicament), pozitiv (rezultatul dorit) sau deloc. În consecinţă, medicamentele sunt dezvoltate pentru un pacient „mediu". Producătorul se bazează pe studii clinice pentru a expune potenţialele reacţii adverse şi le publică în format statistic pentru a ghida medicul. Cu toate acestea, atunci când un medic prescrie un medicament unui pacient, el sau ea nu are de unde să cunoască rezultatul. Statisticile arată clar că un singur medicament nu oferă un rezultat pozitiv la toţi pacienţii. Acest concept de „un singur medicament-nu-se potriveşte tuturor" îşi are baza în genetica unui pacient, iar ştiinţa studierii acestor fenomene se numeşte farmacogenomică.

Răspunsul unui pacient la un medicament, pozitiv sau negativ, este o trăsătură extrem de complexă care poate fi influenţată de activităţile multor gene diferite. ADME, precum şi

relaţia de legare la receptor, sunt toate sub controlul proteinelor, lipidelor şi carbohidraţilor, care sunt la rândul lor sub controlul genelor pacientului. Când a fost recunoscut faptul că genele unei persoane prezintă mici variaţii în conţinutul de bază a ADN-ului, a devenit posibilă predicţia genetică a răspunsului la medicamente sau microbi infecţioşi. Farmacogenomica este ştiinţa care analizează variaţiile moştenite ale genelor care dictează răspunsul la medicamente şi încearcă să definească modalităţile în care aceste variaţii pot fi utilizate pentru a prezice dacă un pacient va avea un răspuns pozitiv la un medicament, unul advers sau deloc.

Catalogarea variaţiilor genetice este o fază importantă a activităţii de cercetare actuale. Oamenii de ştiinţă caută SNP-uri în secvenţele de gene ale unei persoane. SNP-urile sunt privite ca markeri pentru uşoare variaţii genomice. Din păcate, secvenţierea tradiţională a genelor este lentă şi costisitoare, împiedicând pentru moment utilizarea generală a SNP-urilor ca instrumente de diagnosticare. Micromatricele ADN pot face posibilă identificarea rapidă a SNP-urilor în celulele unui pacient. Screeningul SNP poate ajuta la determinarea unui răspuns la un medicament înainte de a fi prescris. Evident, acesta ar fi un instrument extraordinar pentru medic.

O tehnologie antisens

În timpul procesului de transcripţie, ADN-ul dublu catenar este separat în două catene de polimeraze. Aceste fire sunt denumite sens (codificare sau [+] catena) şi antisens (şablon sau [-] catena). Catena de ADN antisens serveşte ca şablon pentru sinteza ARNm în celulă. Prin urmare, codul pentru sinteza proteinelor ribozomale este transmis în mod normal prin catena antisens. Uneori, catena de ADN sens va codifica o moleculă de ARN. În acest caz, molecula de ARN rezultată se numeşte ARN antisens. Secvenţele de ARN antisens au fost raportate pentru prima dată a fi molecule care apar în mod natural în care catene endogene s-au format în mod complementar cu ARNm celular, ducând la reprimarea expresiei genelor. Prin urmare, ele pot fi molecule naturale de control. Interacţiunile oligonucleotidelor antisens proiectate raţional apar atunci când perechile de baze ale unei molecule antisens sintetice, special concepute, se aliniază precis cu o serie de baze dintr-o moleculă de ARNm ţintă.

Oligonucleotidele antisens pot inhiba expresia genei tranzitoriu prin mascarea situsului de legare a ribozomului pe ARNm, blocând translaţia şi astfel prevenind sinteza proteinelor, sau permanent prin reticulare între oligonucleotidă şi ARNm. Cel mai important, ribonucleaza H (RNaza H) poate recunoaşte duplexul ADN-ARN (ADN antisens care se leagă de ARNm) sau un duplex ARN-ARN (ARN antisens care interacţionează cu ARNm), perturbând interacţiunile de împerechere a bazelor şi digerând porţiunea de ARN a dublei helix. Inhibarea expresiei genelor are loc deoarece mARN-ul digerat nu mai este competent pentru translaţie şi sinteza proteinelor rezultată.

Tehnologia antisens începe să fie folosită pentru a dezvolta medicamente care ar putea fi capabile să controleze boala prin blocarea codului genetic, interferând cu genele deteriorate sau funcţionale defectuoase. Printre posibilii agenţi terapeutici antisens investigaţi se

numără agenţii pentru leucemia mielogenă cronică, infecţia HIV şi SIDA, retinita cu citomegalovirus la pacienţii cu SIDA şi unele boli inflamatorii.

O terapie genică

Terapia genică reprezintă, fără îndoială, aplicarea finală a tehnologiei ADNr pentru tratamentul bolilor. Există două moduri de a imagina terapia genică: (a) înlocuirea unei gene defecte cu o genă normală sau (b) adăugarea unei gene al cărei produs poate ajuta la combaterea unei boli cum ar fi o infecţie virală sau cancer. În primul caz, înlocuirea unei gene defectuoase, poate fi efectuată o vindecare reală în loc de a trata doar simptomele. De exemplu, în CF, o genă defectă a fost clar identificată ca fiind cauza bolii. Este posibil ca înlocuirea genei defecte cu una corectată să producă o vindecare. Există posibilităţi similare pentru alte tulburări genetice moştenite, cum ar fi diabetul insulino-dependent, deficienţa hormonului de creştere, hemofilia şi anemia cu celule falciforme.

Capacitatea de a transfera gene în alte organisme are alte aplicaţii importante, inclusiv producţia heterologă de proteine recombinante (discutate anterior) şi dezvoltarea de modele animale pentru studiul bolilor umane. Un alt domeniu de explorare este introducerea genelor recombinante ca modificatori ai răspunsului biologic, de exemplu, în prevenirea respingerii după transplantul de organe. Dacă genele care codifică complexele majore de histocompatibilitate ale gazdei ar putea fi introduse în celulele transplantate, ţesutul transplantat ar putea fi recunoscut ca „sine”. De asemenea, ar putea fi posibilă introducerea de gene pentru substanţe precum factorul de creştere transformator-6 care ar scădea imunitatea locală mediată de celule.

Capitolul 4 t Biotehnologie şi descoperirea medicamentelor 153 răspunsuri. O strategie opusă ar putea fi luată în considerare pentru tratamentul cancerului, prin care celulele transplantate ar putea fi utilizate pentru a viza celulele canceroase, crescând răspunsurile imune locale mediate de celule.

Transferul de gene de la un organism la altul este denumit transgenic, iar un animal care a primit o astfel de transgenă este denumit animal transgenic. Dacă transgena este încorporată în celulele germinale (ovule şi spermatozoizi), aceasta va fi moştenită şi transmisă generaţiilor succesive. Dacă transgena este încorporată în alte celule ale corpului (celule somatice), ea va fi exprimată numai atâta timp cât celulele transgenice nou create sunt vii. Prin urmare, dacă o celulă postmitotică diferenţiată terminal primeşte o transgenă, aceasta nu va suferi o diviziune celulară suplimentară, în timp ce dacă o transgenă este creată într-o celulă stem nediferenţiată, produsul va fi exprimat continuu în celule noi.

O DUPA CUVINTA

În mod clar, biotehnologia a devenit o parte integrantă a îngrijirii farmaceutice. Farmaciştii trebuie să se simtă confortabil cu biotehnologia şi limbajul acesteia pentru a oferi acest tip de îngrijire pacienţilor lor. Acest capitol a încercat să prezinte o privire de ansamblu asupra arenelor biotehnologice majore prezente în anul 2009. Domeniul avansează rapid, iar

fiecare farmacist trebuie să fie la curent cu literatura de specialitate în domeniul biotehnologiei.

Descrieți problemele legate de farmacie cu medicamentele produse biotehnologic.

De ce nu pot fi administrate oral medicamentele produse biotehnologic?

Descrieți farmacogenomica. Descrie proteomica. Cum diferă aceste două?

Ce sunt receptorii himerici?

Ce este GenBank? De ce este important din punct de vedere științific?

REFERINȚE

NCBI, NLM, NIH: Bethesda, MD 20894. e-mail info@ncbi.nlm.nih.gov.

Benson, DA: Nucl. Acizi Res. 30(1):17-20, 2002.

GenBank, NCBI: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank/genbankstats.html.

Asociația de Cercetare Farmaceutică și Producători: Ancheta de noi medicamente în biotehnologie. Washington, DC, Asociația de Cercetare și Producători Farmaceutici, 2002.

Asociația de Cercetare și Producători de Farmaceutice: Noi medicamente în dezvoltare pentru Pediatrie Sondaj. Washington, DC, Asociația de Cercetare și Producători Farmaceutici, 2002.

Akinwande, K., și colab.: Hosp. Formul. 28(9):773-780, 1993.

Mahoney, CD: Hosp. Formul. 27 (Supliment 2): 2-3, 1992.

Wordell, CJ: Hosp. Farmacia. 27(6):521-528, 1992.

Seltzer, JL, şi colab.: Hosp. Formul. 27(4):379-392, 1992.

Schneider, PJ: Pharm. Practică. Gestionează. Q. 18(2):32-36, 1998.

Huber, SL: Am. J. Hosp. Farmacia. 50(7 Suppl. 3):531-533, 1993.

Bleeker, GC: Am. J. Hosp. Farmacia. 50(7 Suppl. 3):527-530, 1993.

Herfindal, ET: Am. J. Hosp. Farmacia. 46(12):2516-2520, 1989.

Dasher, T.: Am. Farmacia. NS35(2):9-10, 1995.

Vizirianakis, IS: Eur. J. Pharm. Sci. 15(3):243-250, 2002.

Baumgartner, RP: Hosp. Farmacia. 26(11):939-946, 1991.

Rospond, RM şi Do, TT: Hosp. Farmacia. 26(9):823-827, 1991.

Brodie, DC şi Smith, WE: Am. J. Hosp. Farmacia. 42(1):81-95,

1985.

Slavkin, HC: Technol. Health Care 4(3):249-253, 1996.

Stewart, CF şi Fleming, RA: Am. J. Hosp. Farmacia. 46(11 Suppl. 2):54-58, 1989.

Tami, J. şi Evens, RP: Pharmacotherapy 16(4):527-536, 1996.

Koeller, JM: Am. J. Hosp. Farmacia. 46 (Suppl. 2): 511-515, 1989.

Wagner, M.: Mod. Healthcare 22(2):24-29, 1992.

Dana, WJ şi Farthing, K.: Pharm. Practică. Gestionează. Q. 18(2):23-31, 1988.

Santell, JP: Am. J. Health Syst. Farmacia. 53(2):139-155, 1996.

Reid, B.: Nat. Biotehnologia. 20(4):322, 2002.

Piascik, P.: Pharm. Practică. Gestionează. Q. 18(2):1-12, 1998.

Piascik, P.: Am. Farmacia. NS35(6):9-10, 1995.

Roth, R.: Am. Farmacia. NS34(4):31-33, 1994.

Taylor, KS: Hosp. Reţeaua de sănătate 67(17):36-38, 1993.

Wade, DA şi Levy, RA: Am. Farmacia. NS32(9):33-37, 1992.

Lumisdon, K.: Hospitals 65(23):32-35, 1991.

Crane, VS, Gilliland, M. şi Trussell, RG: Top. Hosp. Farmacia. Gestionează. 10(4):23-30, 1991.

Zilz, DA: Am. J. Hosp. Farmacia. 47(8):1759-1765, 1990.

Zarus, SA: Curr. Concepte Hosp. Farmacia. Gestionează. 11(4):12-19, 1989.

Schneider, PJ: Pharm. Practică. Gestionează. Q. 18(2):32-36, 1998.

Manuel, SM: Am. Farmacia. NS34(11):14-15, 1994.

Gillouzo, A.: Cell Mol. Biol. 47(8):1307-1308, 2001.

Sindelar, RD: Drug Top. 137:66-78, 1993.

McKinnon, B.: Drug Benefit Trends 9(12):30-34, 1997.

Wolf, BA: Acolo. Drug Monit. 18(4):402-404, 1996.

Vermeij, P. şi Blok, D.: Pharm. Lumea Sci. 18(3):87-93, 1996.

Lambert, K.: Curr. Opinează. Biotehnologia. 8(3):347-349, 1997.

Beatrice, M.: Curr. Opinează. Biotehnologia. 8(3):370-378, 1997.

Romac, DR, şi colab.: Formulary 30(9):520-531, 1995.

McGarity, TO: Probleme Sci. Tehnol. 1(3):40-56, 1985.

Columbo P., şi colab.: Eur. J. Drug Metab. Farmacokineta. 21(2):87-91, 1996.

Berthold, W. şi Walter, J.: Biologicals 22(2):135-150, 1994.

Roth, R. şi Constantine, LM: Am. Farmacia. NS35(7):19-21, 1995.

Santell, JP: Am. J. Hosp. Farmacia. 51(2):177-187, 1994.

Piascek, P.: Am. Farmacia. NS33(4):18-19, 1993.

Piascek, MM: Am. J. Hosp. Farmacia. 48(10 Suppl. 11):14-18, 1992.

Piascek, P. şi Alexander, S.: Am. Farmacia. NS35(11):8-9, 1995.

Glick, BR şi Pasternak, JJ (eds.): Molecular Biotechnology: Principles and Applications of Recombinant DNA, a 2-a ed. Washington, DC, ASM Press, 1998.

Franks, F. (ed.): Protein Biotechnology. Totowa, NJ, Humana Press, 1993.

Bains, W.: Biotehnologia de la A la Z, ed. a II-a. Oxford, Anglia, Oxford University Press, 1998.

Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., şi colab. (eds.): Molecular Biology of the Cell, a 3-a ed. New York, NY, Garland Publishing, 1994.

Wolfe, SL: O introducere în biologia celulară şi moleculară. Belmont, CA, Editura Wadsworth, 1995.

Williams, DA şi Lemke, TL (eds.): Foye's Principles of Medicinal Chemistry, a 5-a ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 981-1015.

Sindelar, RD: Drug Top. Suppl: 3-13, 2001.

Fields, S.: Am. Farmacia. NS33:4:28-29, 1993.

Roth, R.: Am. Farmacia. NS34(4):31-34, 1997.

Allen, LV: Am. Farmacia. NS34:31-33, 1994.

Evens, R., Louie, SG, Sindelar, R., şi colab.: Biotech. Rx: Biotehnologie în practica farmaceutică: ştiinţă, aplicaţii clinice şi îngrijire farmaceutică - Oportunităţi în managementul terapiei. Washington, DC, Asociaţia Farmaceutică Americană, 1997.

Zito, SW (ed.): Pharmaceutical Biotechnology: A Programed Text. Lancaster, PA, Editura Technomic, 1992.

Catalog de resurse biotehnologice. Philadelphia, Colegiul de Farmacie şi Ştiinţă din Philadelphia, 1993.

Watson, JD, Hopkins, NH, Roberts, JW, şi colab.: Molecular Biology of the Gene, a 4-a ed. Menlo Park, CA, Benjamin Cummings, 1987.

Davis, LG, Dibner, MD şi Battey, JF: Metode de bază în biologie moleculară. New York, Elsevier, 1986.

Wu-Pong, S. şi Rojanaskul, Y. (eds.): Proiectare şi dezvoltare de medicamente biofarmaceutice. Totowa, NJ, Humana Press, 1999.

Ausubel, FM, Brent, R., et al.: Current Protocols in Molecular Biology. New York, Greene, Wiley-Interscience, 1988.

Davis, LG: Background to Recombinant DNA Technology. În Pezzuto, JM, Johnson, ME şi Manasse, HR (eds.). Biotehnologie şi Farmacie. New York, Chapman & Hall, 1993, pp. 1-38.

Watson, JD, şi colab.: ADN recombinant, a doua ed. New York, Scientific American Books, 1992, pp. 13-32.

Greene, JJ şi Rao, VB (eds.): ADN recombinant: principii şi metodologii. New York, Marcel Dekker, 1998.

Kreuzer, H. şi Massey, A.: ADN recombinant şi biotehnologie. Washington, DC, ASM Press, 1996.

Nelson, DL şi Cox, MM (eds.): Lehninger: Principles of Biochemistry. New York, Worth Publishers, 2000, pp. 905-1119.

Devlin, TM (ed.): Manual de biochimie cu corelaţii clinice, ed. a 3-a. New York, John Wiley & Sons, 1992, pp. 607-766.

Horton, HR, Moran, LA, Ochs, RS şi colab. (eds.): Principles of Biochemistry, ed. a II-a. Upper Saddle River, NJ, Prentice-Hall, 1996, pp. 561-692.

Crick, FHC: Simp. Soc. Exp. Biol. 12:128-163, 1958.

Watson, JD: Biologia moleculară a genei. New York, WA Benjamin, 1970.

Jordan, E.: Am. J. Hum. Genet. 51:1-6, 1992.

Voet, D. şi Voet, JG: Biochimie, ed. a 2-a. New York, John Wiley & Sons, 1995, pp. 944-945.

Johnson, ME şi Kahn, M.: În Pezzuto, JM, Johnson, ME şi Manasse, HR (eds.). Biotehnologie şi Farmacie. New York, 1993, p. 369-371.

Paolella, P.: Introducere în biologia moleculară. Boston, WCB McGraw-Hill, 1988, p. 176.

Davis, LG: În Pezzuto, JM, Johnson, ME şi Manasse, HR (eds.). New York, Biotechnology and Pharmacy, 1993, pp. 10-11.

Rojanaskul, Y. şi Dokka, S.: În Wu-Pong, S. şi Rojanaskul, Y. (eds.). Proiectare şi dezvoltare de medicamente biofarmaceutice. Totowa, NJ, Humana Press, 1999, pp. 39-40.

Paolella, P.: Introducere în biologia moleculară. Boston, WCB McGraw-Hill, 1988, pp. 177-178.

Rojanaskul, Y. şi Dokka, S.: În Wu-Pong, S. şi Rojanaskul, Y. (eds.). Proiectare şi dezvoltare de medicamente biofarmaceutice. Totowa, NJ, Humana Press, 1999, pp. 38-39.

Green, ED şi Olson, MV: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 87:1213-1217, 1990.

Kadir, F.: Producţia de compuşi biotehnologici - Cultivare şi procesare în aval. În Crommelin, DJA şi Sindelar, RD (eds.). Biotehnologie farmaceutică: o introducere pentru farmacişti şi oameni de ştiinţă farmaceutic. Amsterdam, Ţările de Jos: Harwood Academic Publishers, 1997, pp. 53-70.

Riordan, JR, şi colab.: Science 245:1066-1073, 1989.

Rommens, JM, şi colab.: Science 245:1059-1065, 1989.

Heldebrand, GE, et al.: În Pezzuto, JM, Johnson, ME şi Manasse, HR (eds.). Biotehnologie şi Farmacie. New York, 1993, p. 198-199.

Rojanaskul, Y. şi Dokka, S.: În Wu-Pong, S. şi Rojanaskul, Y. (eds.). Proiectare şi dezvoltare de medicamente biofarmaceutice. Totowa, NJ, Humana Press, 1999, pp. 43-45.

Katz, ED, şi Dong, MW: BioTechniques 8:628-632, 1990.

Kadir, F.: Producţia de compuşi biotehnologici - Cultivare şi procesare în aval. În Crommelin, DJA şi Sindelar, RD (eds.). Biotehnologie farmaceutică: o introducere pentru farmacişti şi oameni de ştiinţă farmaceutic. Amsterdam, Olanda, Harwood Academic Publishers, 1997, pp. 61-65.

Burgess, DJ: În Pezzuto, JM, Johnson, ME şi Manasse, HR (eds.). Biotehnologie şi Farmacie. New York, 1993, p. 118-122.

Dillman, RO: Antibody Immunoconj. Radiopharm. 1990:1-15.

Wettendorff, M., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 86:3787-3791, 1989.

Burgess, DJ: În Pezzuto, JM, Johnson, ME şi Manasse, HR (eds.). Biotehnologie şi Farmacie. New York, 1993,

pp. 124-143.

Fapte şi comparaţii. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2000, pp. 287-290.

American Hospital Formulary Service Drug Information, 1989. Bethesda, MD, ASHP, 1989, pp. 2714-2728.

Beals, JM şi Kovach, PM: În Crommelin, DJA şi Sindelar, RD (eds.). Biotehnologie farmaceutică: o introducere pentru farmacişti şi oameni de ştiinţă farmaceutic.

Amsterdam, Olanda, Harwood Academic Publishers, 1997, p. 220.

Riley, TN şi DeRuiter, J.: US Pharm. 25(10):56-64, 2000.

Fapte şi comparaţii. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2000, pp. 313-314.

Fapte şi comparaţii. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2000, pp. 344-346.

Marian, M.: În Crommelin, DJA şi Sindelar, RD (eds.). Biotehnologie farmaceutică: o introducere pentru farmacişti şi oameni de ştiinţă farmaceutic. Amsterdam, Olanda, Harwood Academic Publishers, 1997, pp. 241-253.

Fapte şi comparaţii. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2000, pp. 247-250.

Sam, T. şi DeBoer, W.: Hormonul de stimulare a foliculului. În Crommelin, DJA şi Sindelar, RD (eds.). Biotehnologie farmaceutică: o introducere pentru farmacişti şi oameni de ştiinţă farmaceutic. Amsterdam, Olanda, Harwood Academic Publishers, 1997, pp. 315-320.

Buckland, PR, şi colab.: Biochem. J. 235:879-882, 1986.

Asociaţia de Cercetare şi Producători Farmaceutici: Medicamente biotehnologice în dezvoltare. Sondaj anual PhRMA 2002. Washington, DC, Asociaţia de Cercetare şi Producători Farmaceutici, 2002.

Graber, SE şi Krantz, SB: Annu. Rev. Med. 29:51-66, 1978.

Egric, JC, Strickland, TW, Lane J., şi colab.: Immunobiology 72:213-224, 1986.

Eschenbach, JW, şi colab.: Ann. Intern. Med. 111:992-1000, 1989.

Zsebo, KM, Cohen, AM şi colab.: Immunobiology 72:175-184,

1986.

Souza, LM, Boone, TC, şi colab.: Science 232:61-65, 1986.

Heil, G., Hoelzer, D., şi colab.: Blood 90:4710-4718, 1997.

Metcalf, D.: Blood 67(2):257-267, 1986.

Vadhan-Raj, S., Keating, M., şi colab.: N. Engl. J. Med. 317:1545-1552,

1987.

Fapte şi comparaţii. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2000, pp. 192-194.

Grabenstein, JD (ed.): Imunofacte: vaccinuri şi medicamente imunologice. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2002, pp. 695-704.

Pegasys. Roche Pharmaceuticals Company Stat/Gram. Nutley, NJ, Hoffman-LaRoche, 2003.

Grabenstein, JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs, St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2002, pp. 705-717.

Grabenstein, JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs, St. Louis, MO, Facts and Comparisons, 2002, pp. 737-740 şi referinţele din acestea.

Grabenstein, JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs, St. Louis, MO, Facts and Comparisons, 2002, pp. 741-745 şi referinţele din acestea.

Grabenstein, JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs, St. Louis, MO, Facts and Comparisons, 2002, pp. 746-752 şi referinţele din acestea.

Grabenstein, JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs, St. Louis, MO, Facts and Comparisons, 2002, pp. 756-764 şi referinţele din acestea.

Grabenstein, JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs, St. Louis, MO, Facts and Comparisons, 2002, pp. 765-770 şi referinţele din acestea.

Grabenstein, JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs, St. Louis, MO, Facts and Comparisons, 2002, pp. 771-775 şi referinţele din acestea.

Grabenstein, JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs, St. Louis, MO, Facts and Comparisons, 2002, pp. 776-787 şi referinţele din acestea.

Grabenstein, JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs, St. Louis, MO, Facts and Comparisons, 2002, pp. 788-794 şi referinţele din acestea.

Grabenstein, JD (ed.): Immunofacts: Vaccines and Immunologic Drugs, St. Louis, MO, Facts and Comparisons, 2002, pp. 795-802 şi referinţele din acestea.

Murray, KM şi Dahl, SL: Ann. Pharmacother. 31(11):1335-1338, 1997.

Weinblatt, M., şi colab.: Arthritis Rheum. 40(Suppl):S126, 1997.

Moreland, LW, şi colab.: N. Engl. J. Med. 337:141-147, 1997.

Verstraate, M., Lijnen, H. şi Cullen, D.: Drugs 50(1):29-42, 1995.

Fapte şi comparaţii. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2000, pp. 183-189.

Cannon, CP, Gibson, CM, şi colab.: Circulation 98:2805-2814, 1998.

Fapte şi comparaţii. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2000, p. 193.

Shapiro, AD, Ragni, MV, Lusher, JM şi colab.: Thromb. Haemost. 75(1):30-35, 1996.

Fapte şi comparaţii. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2000, p. 195.

Bernard, GR, şi colab.: N. Engl. J. Med. 344:699-709, 2001.

Fabrizio, M.: J. Extra. Corpor. Tehnol. 331:117-125, 2001.

Fapte şi comparaţii. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2000, pp. 679-680.

Fapte şi comparaţii. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2000, p. 355.

Fapte şi comparaţii. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2000, pp. 1529-1531.

Fapte şi comparaţii. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2000, pp. 1505-1508.

Reichmann, L., şi colab.: Nature 332:323-327, 1983.

Cobbold, SP, şi Waldmann, H.: Nature 334:460-462, 1984.

Adair, JR, et al.: În Crommelin, DJA şi Sindelar, RD (eds.). Biotehnologie farmaceutică: o introducere pentru farmacişti şi oameni de ştiinţă farmaceutic. Amsterdam, Olanda, Harwood Academic Publishers, 1997, pp. 279-287.

Coiffier, B., şi colab.: N. Engl. J. Med. 346(4):280-282, 2002.

Maloney, DG, şi colab.: Blood 90:2188-2195, 1997.

Grabenstein, JD (ed.): Imunofacte: vaccinuri şi medicamente imunologice. St. Louis, MO, Facts and Comparisons, 2002, pp. 406-413 şi referinţele din acestea.

Voliotis, D., şi colab.: Ann. Oncol. 11(4):95-100, 2000.

Grabenstein, JD (ed.): Imunofacte: vaccinuri şi medicamente imunologice. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2002, pp. 414-422 şi referinţele din acestea.

McConnell, H.: Blood 100:768-773, 2002.

Billaud, EM: Therapie 55(1):177-183, 2000.

Ponticelli, C., şi colab.: Drugs 1(1):55-60, 1999.

Kirkman, RL: Transplant. Proc. 31(1-2):1234-1235, 1999.

Vincenti, F.: N. Engl. J. Med. 338:161-165, 1998.

Oberholzer, J., şi colab.: Transplant. Int. 14(2):169-171, 2000.

Chan, GLC, Gruber, SA, et al.: Crit. Care Clin. 6:841-892, 1990.

Hooks, MA, Wade, CS şi Milliken, WJ: Pharmacotherapy 11:26-37, 1991.

Todd, PA şi Brogden, RN: Drugs 37:871-899, 1989.

Topol, EJ şi Serruys, PW: Circulation 98:1802-1820, 1998.

Grabenstein, JD (ed.): Imunofacte: vaccinuri şi medicamente imunologice. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2002, pp. 455-462 şi referinţele din acestea.

Gelmon, K., Arnold, A., şi colab.: Proc. A.m. Soc. Clin. Oncol. 20(69a):Abstr. 271, 2001.

Slamon, DJ, Leyland-Jones, B., et al.: N. Engl. J. Med. 344(11):783-792, 2000.

Grabenstein, JD (ed.): Imunofacte: vaccinuri şi medicamente imunologice. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2002, pp. 473-482 şi referinţele din acestea.

Hanauer, SB: N. Engl. J. Med. 334:841, 1996.

Bogard, WC, Jr., şi colab.: Semin. Nucl. Med. 19(3):202-220, 1989.

Kassis, AI: J. Nucl. Med. 32(9):1751-1753, 1991.

Reilly, RM: Clin. Pharmacol. Acolo. 10(5):359-375, 1991.

Reilly, RM, et al.: Clin. Farmacokineta. 28:126-142, 1995.

Grabenstein, JD (ed.): Imunofacte: vaccinuri şi medicamente imunologice. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2002, pp. 535-543 şi referinţele din acestea.

Grabenstein, JD (ed.): Imunofacte: vaccinuri şi medicamente imunologice. St. Louis, MO, Facts and Comparisons, 2002, pp. 544-554 şi referinţele din acestea.

Quattrocchi, E. şi Hove, I.: US Pharm. 23(4):54-63, 1998.

Rios, M.: Pharm. Teh. 25(1):34-40, 2000.

Ramsey, G.: Nat. Biotehnologie. 16:40-44, 1998.

Khan, J., şi colab.: Biochim. Biophys. Acta 1423:17-28, 1999.

Persidis, A.: Nat. Biotehnologie. 16:393-394, 1998.

Borman, S.: Chim. ing. Ştiri 78:31-37, 2000.

Lau, KF şi Sakul, H.: Annu. Rep. Med. Chim. 36:261-269, 2000.

CAPITOLUL 5

Imunobiologice

JOAN M. BEALE, JR.

Sistemul imunitar constituie apărarea organismului împotriva agenţilor infecţioşi. Protejează gazda prin identificarea şi eliminarea sau neutralizarea agenţilor care sunt recunoscuţi ca non-self. Întreaga gamă de răspunsuri imunologice afectează în esenţă fiecare organ, ţesut şi celulă a corpului. Răspunsurile imune includ, parţial, producţia de anticorpi (Ab), alergia, inflamaţia, fagocitoza, citotoxicitatea, transplantul şi respingerea tumorii şi numeroasele semnale care reglează aceste răspunsuri.1 Cel mai elementar, sistemul imunitar uman poate fi descris în termenii celulelor care îl compun. Fiecare aspect al sistemului imunitar, indiferent dacă este înnăscut şi nespecific sau adaptiv şi specific, este controlat de un set de celule specializate. Astfel, această discuţie despre unele dintre fundamentele imunologiei începe cu celulele sistemului imunitar.

O CELULELE SISTEMULUI IMUN

Toate celulele imune provin din celule stem pluripotente din măduva osoasă. Acestea sunt celule care se pot diferenţia în orice alt tip de celule, având în vedere tipul potrivit de stimul (Schema 5.1). Diverse moduri de diferenţiere dincolo de celula stem dau naştere la tipuri celulare unice, fiecare cu o funcţie specifică în sistemul imunitar. Prima etapă de diferenţiere dă naştere la două tipuri intermediare de celule stem şi creează un punct de ramificaţie.2 Aceste celule sunt celulele mieloide (linea mieloidă) şi celulele limfoide (linia limfoidă). Purtarea descendenţei în continuare duce la ramificare suplimentară. Celulele mieloide se diferenţiază în eritrocite şi trombocite şi, de asemenea, în monocite şi granulocite. Celula limfoidă se diferenţiază în celule B şi celule T, celulele care se află în centrul imunităţii adaptive. Sistemul de comutare pentru fiecare cale şi tip de celulă este guvernat de mai mulţi factori de stimulare a coloniilor, factori de celule stem şi interleukine. Acestea controlează proliferarea, diferenţierea şi maturarea celulelor.

Antigeni majori de histocompatibilitate: Sinele versus Nonself

Dezvoltarea majorităţii răspunsurilor imune depinde de recunoaşterea a ceea ce este sinele şi a ceea ce nu este sinele. Această determinare trebuie să fie clară şi trebuie făcută într-un mod foarte general. Această recunoaştere se realizează prin exprimarea unor markeri de suprafaţă specializaţi pe celulele umane. Grupul major de markeri implicaţi în această recunoaştere constă din proteinele de suprafaţă. Acestea sunt denumite complexul major de histocompatibilitate3 (MHC) sau antigenele majore de histocompatibilitate. Proteinele exprimate pe suprafaţa celulelor sunt MHC de clasa I şi MHC de clasa II. Ambele clase sunt foarte polimorfe şi, prin urmare, sunt foarte specifice fiecărui individ. MHC-urile de clasa I pot fi găsite pe aproape toate celulele nucleate din corpul uman, în timp ce moleculele MHC de clasa II sunt asociate doar cu limfocitele B şi macrofagele. MHC-urile de clasa I sunt markeri care sunt recunoscuți de celulele natural killer şi de limfocitele T citotoxice. Când un MHC de clasă I este coexprimat cu antigeni virali pe celulele infectate cu virus, celulele țintă citotoxice sunt semnalate. Moleculele MHC de clasa II sunt markeri care indică faptul că există o stare imunitară cooperantă între celulele imunocompetente, cum ar fi între o celulă prezentatoare de antigen (APC) şi o celulă T-helper în timpul inducerii formării Ab.

Granulocite 4

Dacă se vede un granulocit la microscop, se pot observa granule intracitoplasmatice dense. Granulele conţin mediatori inflamatori şi enzime digestive care distrug agenţii patogeni invadatori, controlează rata şi calea de migrare a celulelor chemotactice şi provoacă dilatarea vaselor de sânge la locul infectat. Fluxul sanguin crescut asigură că un aport amplu de granulocite şi mediatori inflamatori ajunge la locul infecţiei. Există o familie de celule granulocitare, fiecare membru având propria sa funcţie specializată. La examinarea microscopică, unele granulocite sunt văzute a fi multinucleare, iar unele mononucleare. Configuraţia regiunii nucleare şi comportamentul de colorare oferă modalităţi de clasificare a granulocitelor.

Neutrofile 4

Neutrofilele sunt principala apărare înnăscută împotriva bacteriilor patogene. Ele constituie cea mai mare parte (50%-75%) a fracțiunii de leucocite din sânge. Microscopic, neutrofilele au nuclee multilobate. Ei răspund la factorii de motilitate chimică, cum ar fi mediatorii complementului eliberați din țesuturile infectate sau inflamate și migrează către un loc de infecție prin procesul de chemotaxie. Acolo, ei recunosc, aderă și fagocitază microbii invadatori.

Fagocite

Procesul fagocitar este inițiat prin contactul și aderența unei celule invadatoare cu o membrană a celulei fagocitare. Aderența declanșează un proces prin care celula fagocitară extruda pseudopodii care înconjoară microbul care aderă. Pe măsură ce acest proces progresează, microbul este de fapt înconjurat de membrana celulelor fagocite. Apoi, invaginarea membranei înghite complet particula, iar membrana este

resigilat cu particula încapsulată într-un corp vacuolar intracelular numit fagozom. Lizozomii din citoplasmă fuzionează apoi cu fagozomul pentru a forma fagolizozomi. Compușii antimicrobieni din fagozomi și lizozomi ucid agentul patogen înghițit și scindează enzimatic rămășițele acestuia în bucăți mai mici.

Eozinofilele 5

Eozinofilele sunt granulocite care pot funcționa ca fagocite, dar mult mai puțin eficient decât neutrofilele. Sunt prezente ca 2% până la 4% din leucocitele din sânge. Numele lor derivă din reacția intensă de colorare a granulelor lor intracelulare cu colorantul eozină. Granulele de eozinofile conțin mediatori inflamatori, cum ar fi histamina și leucotrienele, așa că are sens ca aceste celule să fie asociate cu răspunsul alergic. Indicii despre funcțiile eozinofilelor provin din comportamentul lor în anumite stări de boală. Numărul de eozinofile este crescut peste normal în țesuturi în multe boli diferite, dar sunt recunoscute în primul rând pentru rolul lor de diagnostic în infecțiile parazitare și în alergii. Eozinofilele au un mod unic de acțiune care conferă importanța lor extremă. Spre deosebire de neutrofile, eozinofilele nu trebuie să fagociteze un parazit pentru a-l ucide. Într-adevăr, unii paraziți sunt prea mari pentru a permite fagocitoza. Eozinofilele pot înconjura fizic un parazit mare, formând un înveliș celular în jurul invadatorului. Granulele de eozinofile eliberează substanțe oxidative capabile să distrugă chiar și paraziții mari, multicelulari. Prin urmare, chiar și atunci când fagocitoza eșuează, există un mecanism pentru a distruge paraziții mari.

Mastocitele și bazofilele

Mastocitele și bazofilele eliberează, de asemenea, mediatorii inflamatori asociați în mod obișnuit cu alergia. Mastocitele sunt predominante în special în piele, plămâni și mucoasa nazală; granulele lor conțin histamina. Bazofilele, prezente la doar 0,2% din fracția leucocitară din sânge, conțin și granule de histamină, dar bazofilele se găsesc circulant în sânge și nu izolate în țesutul conjunctiv. Atât mastocitele, cât și bazofilele au receptori de imunoglobulină E (IgE) cu afinitate mare. Complexele de molecule de antigen cu receptori IgE de pe suprafața celulei conduc la reticulare a IgE și la distorsiunea membranei celulare.

Distorsiunea determină degranularea mastocitelor, eliberând mediatori ai răspunsului alergic. Datorită asocierii sale cu hipersensibilitatea, IgE a fost numită „reagin" în literatura de specialitate. Din punct de vedere diagnostic, nivelurile de IgE sunt crescute în alergie, lupus eritematos sistemic şi artrita reumatoidă. Cromolyn sodium este un medicament care previne degranularea mastocitelor şi astfel blochează răspunsul alergic. Cromolyn este utilizat în astm.

Macrofage şi monocite4,5

Macrofagele şi monocitele sunt celule mononucleare care sunt capabile de fagocitoză. Pe lângă capacităţile lor fagocitare, ei biosintetizează şi eliberează factori solubili (complement, monokine) care guvernează răspunsul imun dobândit. Timpul de înjumătăţire al monocitelor în sânge este de aproximativ 10 ore, timp în care migrează în ţesuturi şi se diferenţiază în macrofage. Un macrofag este un monocit diferenţiat terminal. Macrofagele posedă o adevărată distribuţie anatomică deoarece se dezvoltă în ţesuturi pentru a avea funcţii specializate. Macrofage speciale se găsesc în ţesuturi precum ficatul, plămânii, splina, tractul gastrointestinal (GI), ganglionii limfatici şi creier. Aceste macrofage specifice sunt numite fie histiocite (termen generic), fie cu anumite denumiri specializate (celule Kupffer în ficat, celule Langerhans în piele, macrofage alveolare în plămân) (Tabelul 5.1). Întreaga reţea de macrofage se numeşte sistem reticuloendotelial. Alte macrofage există libere în ţesuturi, unde îndeplinesc mai multe funcţii nespecifice. Macrofagele ucid mai lent decât neutrofilele, dar au un spectru mult mai larg. S-a estimat că peste 100 de substanţe inflamatorii solubile sunt produse de macrofage. Aceste substanţe reprezintă abilităţile prolifice ale macrofagelor de a direcţiona, modula, stimula şi întârzia răspunsul imun.

Macrofagele posedă o funcţie foarte specializată; acţionează ca APC-uri (Fig. 5.1). APC-urile sunt responsabile pentru preprocesarea antigenelor, amplificarea numărului de unităţi determinante antigenice şi prezentarea acestor structuri determinante la celulele de programare ale sistemului imunitar. APC-uri în-

termină un organism sau o particulă şi o digeră în fragmente mici încă recunoscute ca antigen. Fragmentele sunt conjugate cu molecule ale complexului major de histocompatibilitate 2 (MHC-II). Aceste complexe sunt responsabile pentru recunoaşterea celulelor de sine sau non-self şi asigură faptul că celulele procesate nu sunt sine. MHC-urile direcţionează, de asemenea, legarea determinantului antigenic cu celulele imunoreactive. Odată ce complexul antigen-MHC-II se formează, acesta suferă transcitoză la suprafaţa celulei macrofagelor, unde limfocitele B şi celulele T-helper recunosc antigenul prin intermediul receptorilor Ab suprafeţei B şi celulelor T. Este acest pas care transferă specificitatea şi informaţiile de memorie de la determinant în sistemul imunitar prin modularea diferenţierii celulelor B. Sub influenţa reglatoare a celulelor T-helper, celulele B sunt stimulate să se diferenţieze în celule plasmatice care produc Ab. Celulele T helper accelerează şi întârzie procesul după cum este necesar. Astfel, spre deosebire de

granulocitele, care au doar funcţii distructive, monocitele şi macrofagele reglează şi programează răspunsul imun.

Linia de celule limfoide: celule B şi T2

Linia de celule limfoide se diferenţiază în două tipuri de limfocite, limfocitele B şi limfocitele T. Aceste celule constituie doar aproximativ 20% până la 45% din leucocitele din sânge. Sunt celule mici, doar puţin mai mari decât un eritrocit, dar celulele B şi T pot fi identificate microscopic prin nuclee mari care ocupă cea mai mare parte a volumului citoplasmatic. Nucleii sunt mari pentru a conţine suficient ADN pentru a permite celulelor T şi B să biosintetizeze cantităţi masive de proteine necesare pentru a-şi îndeplini funcţiile imune. Limfocitele T sunt implicate în imunitatea mediată celular (CMI); Limfocitele B se diferenţiază în celule plasmatice producătoare de Ab. Limfocitele B exprimă anticorpi pe suprafaţa lor care leagă antigenele. Limfocitele T exprimă pe suprafeţele lor receptori specializaţi pentru celulele T care leagă complexul major de histocompatibilitate 1 (MHC-I) şi 2 (MHC-II) complexaţi cu fragmente de peptide antigenice.

O IMUNITATE

Imunitatea la oameni poate fi conceptualizată în mai multe moduri diferite. Dacă sunt luate în considerare doar tipul şi specificitatea răspunsului imun, se folosesc ideile de imunitate înnăscută şi dobândită. Dacă sunt luate în considerare doar componentele care sunt implicate în răspunsul imun, procesele pot fi împărţite în imunitatea umorală şi celulară. Dacă se ia în considerare locaţia răspunsului imun, constatăm că sistemul imunitar constă din imunitatea seroasă (în ser) şi imunitatea mucoasei (pe suprafeţele epiteliului mucoasei).

Imunitatea înnăscută

Imunitatea înnăscută este cea mai de bază formă de imunitate şi include sistemele imunitare care sunt prezente la om de la naştere. Trebuie făcută o distincţie clară între imunitatea înnăscută şi imunitatea dobândită (adaptativă), care se dezvoltă după naştere şi apoi numai după o provocare antigenică (Tabelul 5.2). Imunitatea înnăscută este prima linie de apărare împotriva invaziei de către microbi şi poate fi caracterizată ca fiind rapidă ca răspuns, nespecifică şi lipsită de memorie a provocării. Imunitatea dobândită se dezvoltă printr-un sistem complex de reacţii care sunt declanşate de invazia cu un agent infecţios. Este lent ca răspuns la o infecţie, este foarte specific şi are memorie de infecţii anterioare. Memoria, sau răspunsul anamnestic, este responsabil pentru dezvoltarea extrem de rapidă a răspunsului imun cu provocările ulterioare şi este un semn distinctiv al imunităţii dobândite.

Există trei componente separate ale imunităţii înnăscute care lucrează în comun pentru a oferi întregul răspuns. Există bariere fizice, bariere celulare şi factori solubili. Barierele fizice includ cel mai mare şi cel mai expus organ al corpului (pielea), mucoasa şi mucusul asociat. Stratul keratinizat de proteine şi lipide din stratul cornos al pielii protejează fizic împotriva diferitelor atacuri de mediu, biologice şi chimice. Protecţia oferită de suprafeţele mucoasei, cum ar fi cele care se găsesc în gât, gură, nas şi tractul gastro-intestinal, se

datorează unui epiteliu de suprafață. Epiteliul este format din straturi simple sau multiple de celule epiteliale cu joncțiuni strânse între ele. Acest tip de structură oferă o barieră fizică impermeabilă la microorganisme. De cele mai multe ori, epiteliul este protejat în continuare de secreția de mucus, cum ar fi din celulele caliciforme din mucoasa GI. Mucusul este un strat vâscos format din glicopeptidă și o glicoproteină acidă numită mucină. Mucusul poate împiedica pătrunderea celulelor microbiene în epiteliu, scăzând semnificativ posibilitatea de infectare pe calea mucoasei. Alte componente ale barierelor fizice ale imunității înnăscute sunt lacrimile (care conțin lizozim), pH-ul acid al stomacului, pH-ul scăzut și fluxul de urină și cilii din plămâni care bat constant în sus pentru a îndepărta particulele inspirate și microbii.

Două componente ale răspunsului imun înnăscut celular au fost deja discutate, granulocitele din sânge și macrofagele tisulare. Când apare o infecție în țesuturi, factorii chemotactici eliberați la locul migrează pe un gradient de concentrație în zona înconjurătoare. Acești agenți fac paturile capilare poroase. Neutrofilele urmează gradientul de concentrație de-a lungul endoteliului până la locul infecției. Există trei tipuri de factori chemotactici: (a) peptide formilmetionil (f-Met) eliberate de bacteriile invadatoare, (b) leucotriene secretate de fagocite și (c) fragmente de peptide eliberate din proteinele complementului activate, cum ar fi C3a și C5a. Neutrofilele și macrofagele înghit și distrug microorganismele prin fagocitoză. Celulele nefagocitare sunt, de asemenea, implicate în răspunsul imun înnăscut, oferind factori chimici solubili care sporesc răspunsul înnăscut.

Factorii solubili ai imunității înnăscute includ (a) factori bactericidi, (b) complement și (c) interferon. Un factor bactericid (Tabelul 5.3) este un agent care ucide bacteriile. Poate cel mai fundamental factor bactericid este acidul din stomac. Secretat de celulele caliciforme din mucoasa epitelială a mucoasei, acidul din stomac este responsabil pentru eliminarea majorității microbilor care sunt consumați pe cale orală. Fagocitele sau hepatocitele produc ceilalți factori bactericid. Cele mai multe dintre acestea sunt direcționate către fagozom, unde predigerate, încapsulate fagocitar.

celula bacteriană este închisă. Factorii antimicrobieni ucid microbii imobilizați.

Există două tipuri de factori antimicrobieni, cei care sunt preformați în interiorul fagocitului și unul care este indus ca răspuns la procesul fagocitar. Cel mai important dintre mecanismele antimicrobiene este explozia respiratorie, care generează radicali de oxigen - superoxid, radicali hidroxil și peroxid de hidrogen. Explozia respiratorie este singurul mecanism indus. Toate speciile de oxigen activ sunt extrem de distructive atât pentru celulele bacteriene, cât și pentru celulele gazdă, deci nu sunt produse până când sunt necesare. Defensinele sunt peptide bactericide bogate în arginină sau cisteină care prezintă un spectru extrem de larg de activitate antimicrobiană. Defensinele vor ucide bacteriile (Gram-pozitive și Gram-negative), ciupercile și chiar unii viruși. Mecanismul de acțiune al

defensinelor este necunoscut, dar deoarece peptidele sunt foarte încărcate în sens opus membranelor celulare bacteriene, ar putea fi implicată o interacţiune electrostatică, disruptivă a membranei. Bacteriile au o cerinţă absolută de fier şi, pentru a concura cu gazda pentru acest element, ele secretă factori siderofori de mare afinitate care captează fierul din depozitele gazdei. Lactoferina este o substanţă produsă de gazdă care leagă fierul mai strâns decât chelatorul bacterian, împiedicând accesul organismului invadator la un nutrient critic. Lizozima este o componentă importantă a sistemului antimicrobian. Această enzimă hidrolizează legăturile [1-4]-glicozidice, ca în peptidoglicanul pereţilor celulelor bacteriene. Lizozima este prezentă în aproape toate fluidele corpului, inclusiv în lacrimi şi saliva.

Hepatocitele produc o serie de proteine de fază acută (Tabelul 5.4) care sunt eliberate în ser în timpul inflamaţiei sau infecţiei. Aceste proteine nu acţionează direct asupra bacteriilor, dar măresc activitatea bactericidă a altor factori antimicrobieni.

COMPLETA

Complementul este un sistem de cel puţin 20 de proteine şi cofactori separaţi care circulă continuu în fluxul sanguin. Complementul acţionează pentru a ucide celulele bacteriene care sunt ratate de neutrofile şi macrofage. Există de fapt două căi separate ale complementului. Una, calea clasică, operează în răspunsul imun adaptativ sau dobândit. Calea clasică are o cerinţă absolută pentru un complex Ab-antigen ca declanşator. Cealaltă, calea alternativă, nu necesită Ab sau antigen pentru a iniţia şi este operativă în imunitatea înnăscută. Ambele căi funcţionează într-un mod strâns reglat în cascadă. Proteinele circulă în mod normal ca proenzime inactive. Când căile sunt activate, produsul fiecărei etape activează pasul următor.

CALEA ALTERNATIVĂ A COMPLEMENTULUI

În calea alternativă, C3 este peptida iniţială (Fig. 5.2). În ser, C3 este oarecum instabil (este sensibil la proteaze) şi se descompune spontan într-un fragment C3b mare, activ şi un fragment mai mic, inactiv catalitic.

Figura 5.2 • Controlul căii alternative a complementului prin activarea suprafeţelor. Când componenta complementului C3b se leagă de o suprafaţă, există două rezultate posibile. În condiţii normale, când nu este prezentă nicio suprafaţă de activare (de exemplu, dacă C3b a intrat în contact cu ţesutul normal), adăugarea secvenţială a cofactorilor sanguini H şi I transformă C3b în C3c, inactivând proteina complementului. Dacă se întâlneşte o suprafaţă de activare, cum ar fi un microb sau un ţesut deteriorat, adăugarea secvenţială a factorilor B şi D conduce calea alternativă la intermediarul normal de properdin (P) şi cascada complementului este declanşată. Componenta care conţine properdin (C3bBbP) se alimentează înapoi la începutul căii, generând mai mult C3.

Fragment C3a. C3b devine acum legat de o suprafaţă şi are două sorti. Putem defini două tipuri de suprafeţe. Una, suprafaţa neactivatoare, este o suprafaţă care conţine acid sialic sau alte polizaharide acide. Cealaltă, o suprafaţă de activare, nu conţine niciuna dintre polizaharidele acide sau acid sialic. Acest tip se conformează unei suprafeţe celulare bacteriene. În circumstanţe normale, C3b se va lega de o suprafaţă neactivatoare. La legare, fragmentul C3b devine asociat cu factorul H, o ^-globulină care se asociază cu un lanţ a pe C3b. Acidul sialic creşte afinitatea pentru factorul H de 100 de ori. Factorul H modifică forma C3b în aşa fel încât devine susceptibil de a fi atacat de factorul I, o serin esterază care scindează lanţul a al C3b, producând iC3b inactiv. Atacul de către o altă protează produce un fragment denumit C3c. În această cale, factorul H accelerează dezintegrarea C3b. Când factorii H şi I lucrează împreună, ei distrug C3b la fel de repede cum este produs şi închid calea.

Dacă C3b se leagă de o suprafaţă de activare, capacitatea de a se lega de factorul H este redusă, iar C3b se leagă de o proteină numită factor B, formând C3bB. Factorul legat B este scindat de factorul D într-un fragment numit Bb. Complexul C3bBb are activitate ridicată de C3- convertază şi stimulează în continuare calea. Factorul P (properdin) se leagă de complex, prelungind timpul de înjumătăţire al C3bBbP. Acest fragment se leagă de componentele terminale ale complementului (C5-C9), creând un complex de atac membranar şi astfel lizând celula.

CALEA COMPLEMENTARELOR CLASICE

Calea clasică a complementului diferă de calea alternativă prin aceea că necesită un declanşator sub forma unui complex antigen-Ab. Doar doi anticorpi pot fixa complementul - IgG şi IgM. Calea clasică este prezentată în Figura 5.3. Fragmentele mici care sunt scindate din proenzime au activităţi precum stimularea chimiotactică şi anafilaxia. Bara de peste numele unor componente ale căii denotă un complex activ. Reţineţi că calea clasică nu funcţionează cu C1 la C9 în secvenţă. Mai degrabă, secvenţa este C1, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 şi C9.

INTERFERONII

Un sistem antiviral important este asigurat de interferoni (Tabelul 5.5 şi Fig. 5.4). Interferonii sunt peptide care, atunci când apare infecţia virală, îndeplinesc trei funcţii distincte. În primul rând, trimit un semnal către o celulă ucigaşă naturală care, în esenţă, duce la autodistrugerea celulei infectate. În al doilea rând, ele induc o stare antivirală în celulele vecine, limitând infecţia virală. În al treilea rând, atunci când receptorii de interferon sunt legaţi de o celulă ţintă, are loc inducerea formării proteinelor antivirale. O astfel de proteină este enzima 2',5'-oligoadenilat sintetaza. Această enzimă catalizează reacţia care transformă ATP în 2',5'-oligoadenilat. Acest compus activează ribonucleaza R, care posedă specificitatea de a hidroliza ARN-ul viral şi astfel poate opri propagarea virusului în interiorul celulei.

Imunitatea dobândită (adaptativă).

Când gazda este expusă la un antigen sau organism care a fost contactat anterior, apare răspunsul imun adaptativ. Răspunsul imun adaptiv funcţionează prin limfocitele B şi T, care posedă suprafaţă

receptori specifici fiecărui organism invadator. Pentru a ţine seama de toate permutările posibile ale structurii antigenice, naturale şi sintetice, pe care le-ar putea întâlni gazda, sistemul imunitar adaptiv utilizează recombinarea genetică a splicing-ului ADN şi ARN ca o modalitate de a-şi codifica anticorpii. Limfocitele pot recunoaşte aproximativ 107 tipuri diferite de antigene prin acest mecanism de recombinare genetică, mult mai mult decât este probabil să întâlnească o persoană de-a lungul vieţii. Imunitatea adaptivă este imunitatea mediată de Ab, bazată pe grupuri circulante de anticorpi care reacţionează cu antigenele şi inactivează acestea. Aceşti anticorpi se găsesc în fracţiunea globulină a serului. În consecinţă, anticorpii sunt denumiţi şi imunoglobuline (Ig). Răspunsul imun adaptiv are proprietatea memoriei. Sensibilitatea, specificitatea şi memoria pentru un anumit antigen sunt păstrate, iar expunerile ulterioare stimulează un răspuns sporit. Prin urmare, răspunsul imun adaptativ diferă de cel înnăscut în două privinţe: specificitate şi memorie.

Răspunsul imun adaptativ, ca şi cel înnăscut, poate fi împărţit în două ramuri: imunitatea umorală şi CMI. Imunitatea umorală este imunitatea circulantă şi este mediată de limfocitele B şi limfocitele B diferenţiate cunoscute sub numele de celule plasmatice. CMI este controlată de limfocitele T. Funcţia imună a limfocitelor T nu poate fi transferată numai prin ser; celulele T trebuie să fie prezente, în timp ce imunitatea sistemului umoral poate fi izolată din ser şi transferată. Celulele T sunt special adaptate pentru a face faţă infecţiilor intracelulare (cum ar fi celulele infectate cu virus), în timp ce celulele B secretă anticorpi solubili care pot neutraliza agenţii patogeni înainte de intrarea lor în celulele gazdă. Atât celulele B, cât şi celulele T posedă receptori specifici pe suprafaţa lor pentru a recunoaşte antigenele stimulatoare unice. Când celulele B sunt stimulate, ele exprimă Ig specifici sau anticorpi de suprafaţă care sunt capabili să se lege la antigen. O fracţiune din populaţia de celule B nu se diferenţiază în celule producătoare de Ab, ci formează un grup de celule care păstrează memoria imunologică. Celulele T exprimă un receptor de antigen specific, receptorul celulelor T, similar ca structură cu receptorul Ig de suprafaţă al celulelor B. Acest receptor este activat de o bucată de antigen procesat (prezentat cu MHC-II). Celulele T activate eliberează factori solubili, cum ar fi interleukine, citokine, interferoni, limfokine şi factori de stimulare a coloniilor, toţi care reglează răspunsul imun. Interacţiunile cu unele dintre acestea ajută la reglarea activităţii celulelor B, direcţionând răspunsul imun înnăscut.

STRUCTURA ŞI FUNCŢIA IMUNOGLOBULINEI

Un Ab sau Ig este compus din lanţuri de peptide cu grupări de carbohidraţi. O schemă a IgG Ab este prezentată în Figura 5.5. Lanţurile peptidice formează structura cuaternară a Ig-ului, în timp ce fragmentele carbohidrate servesc ca grupări de recunoaştere a antigenului şi

probabil ca unităţi de stabilizare a conformaţiei. Structura generală a Ig-ului arată ceva ca un Y, cu regiunile de legare a antigenului la capătul bifurcat. În această zonă sunt secvenţe de peptide care sunt „programabile" de către sistemul imunitar pentru a permite Ig-ului să recunoască un număr mare de antigene.

Tratamentul cu oricare dintre cele două enzime, papaină sau pepsină, digeră un Ab în fragmente care sunt utile pentru înţelegerea structurii sale moleculare. Papaina clipeşte Ab-ul în două fragmente care conţin regiunile de legare a antigenului. Aceste fragmente au fost denumite fragment Fab, sau fragment de legare la antigen. Partea rămasă a Ab după digestia cu papaină conţine două lanţuri peptidice legate printr-o legătură disulfurică. Tratamentul aceluiaşi Ab cu pepsină dă cele două unităţi Fab unite prin legătura disulfurică, plus două dintre lanţurile peptidice distale. Aceste unităţi distale au fost cristalizate şi, prin urmare, sunt denumite fragment Fc (pentru „cristalizabil"). Prin urmare, legătura disulfurică asigură o demarcaţie între cele două regiuni moleculare. Nomenclatura unui Ab include un lanţ cu greutate moleculară mare, sau greu, în interior şi un lanţ cu greutate moleculară mică, sau uşor, în exterior.

CARACTERISTICI IMPORTANTE ALE ANTICORPILOR

STRUCTURA MOLECULARA4'6

După cum sa afirmat anterior, capătul vârf al regiunii Fab leagă antigenul. Există două dintre aceste regiuni, aşa că spunem că Ab-ul este bivalent şi poate lega două molecule de antigen. Secvenţa totală de aminoacizi a Ab dictează conformaţia acestuia. Secvenţa de peptide pentru majoritatea anticorpilor este similară, cu excepţia regiunilor hipervariabile. Secvenţa de aminoacizi de la capătul lanţului greu (Fc) determină clasa Ig (adică, IgG, IgM, etc.). Toţi anticorpii seamănă între ei în formă de bază, dar fiecare are o secvenţă unică de aminoacizi, care este complementară cu antigenul într-o interacţiune „blocare şi cheie" (specificitate antigen-Ab). Unii, cum ar fi IgM, sunt pentameri ai IgG (Fig. 5.6). În realitate, modelul de blocare şi cheie este prea simplist şi este de preferat un model de potrivire indusă.

PRODUCEREA DE ANTICORPI SI PROGRAMAREA SISTEMULUI IMUNO

Elementul principal al porţiunii de programare a sistemului imunitar este macrofagul. O proprietate comună a macrofagelor este fagocitoza, capacitatea de a înghiţi o particulă sau o celulă prin invaginare şi etanşare a membranei celulare. Macrofagele implicate în răspunsul imun pun în mişcare un proces unic de amplificare, astfel încât se obţine un răspuns mare în raport cu cantitatea de antigen procesată. Macrofagele înghit particulele antigenice şi le încorporează în citoplasma lor, unde antigenele sunt fragmentate. Fragmentele sunt apoi combinate cu MHC-II, afişate pe membrana celulară a macrofagului şi prezentate sistemului imunitar. Antigenele prezentate interacţionează cu celulele B, determinând diferenţierea celulelor plasmatice şi secreţia de Ab. Celulele T-helper interacţionează, de asemenea, cu antigenul prezentat şi sunt stimulate pentru a determina proliferarea şi maturizarea celulelor B. Celulele plasmatice sunt monoclonale (identice genetic) şi produc Ab

monoclonal. Procesul, de la celula stem pluripotentă, la celulele B şi T, la celulele plasmatice, este prezentat în Figura 5.1.

Figura 5.6 • Structura pentameră a imunoglobulinei M (IgM).

FORMAREA ANTICORPILOR5

Figura 5.1 indică, de asemenea, paşii efectivi care produc Ab. Celulele plasmatice sunt clone de celule producătoare de Ab, care amplifică răspunsul Ab prin numărul lor absolut. Celulele plasmatice pot fi regenerate cu uşurinţă dacă sunt solicitate să facă acest lucru de către funcţiile de memorie. O populaţie de celule plasmatice este prezentată în partea de jos a diagramei. Acestea sunt identice şi amplifică şi produc cantităţi mari de Ab, proporţional mult mai mari decât cantitatea de antigen care a fost procesată iniţial.

RĂSPUNSUL ANAMNESTIC5

Deoarece sistemul imunitar programat are proprietatea memoriei, expunerile ulterioare la acelaşi antigen sunt imediat contracarate. Răspunsul de memorie real este denumit răspuns anamnestic, un răspuns secundar al titrului ridicat de Ab la un anumit antigen. Acest lucru se datorează formării „celulelor de memorie" ca rezultat al stimulului antigen iniţial (sensibilizare sau imunizare). Răspunsul anamnestic este demonstrat în Figura 5.7.

REACŢII ANTIGEN-ANTICORPI4

Un Ab este bivalent, iar un antigen este multivalent, astfel încât poate apărea formarea reţelei (Fig. 5.8). Complexul poate fi fibros, sub formă de particule, asemănător matricei, solubil sau insolubil. Aceste caracteristici dictează mijloacele de eliminare. Patru reacţii fundamentale descriu aceste procese: neutralizare, precipitare, aglutinare şi bacterioliză.

Neutralizare

Neutralizarea este o reacţie imunologică de eliminare a bacteriilor şi a toxinelor (care sunt mici şi solubile). Odată ce leagă Ab, ei nu mai sunt toxici deoarece structurile lor active sunt acoperite şi nu îşi pot lega.

Timp în săptămâni

Figura 5.7 • Diagrama cursului în timp al răspunsului anamnestic (de memorie). După prima imunizare (săptămâna 1), titrul de Ab creşte lent până la un nivel scăzut

şi scade. O provocare cu acelaşi antigen (prezentată în diagramă în săptămâna 4) determină dezvoltarea rapidă a unui titru ridicat de Ab în sânge.

tinte. Exemple de toxine sunt tetanospasmina (toxina tetanica; Clostridium tetani) si toxina difterica. Ambele reacţionează cu receptorii specifici din interneuronii inhibitori ai sistemului nervos, provocând paralizie spastică sau, respectiv, paralizie flască. Când un Ab blochează regiunea de legare a receptorilor toxinei, nu se mai poate lega de receptorii neuronali şi devine inofensiv. Complexul toxină-Ab este solubil şi nu necesită prelucrare ulterioară. Complexul poate atunci

Figura 5.8 • Combinarea rapoartelor de Ab şi antigen. Deoarece Ab este bivalent, există un set de condiţii în care proporţiile optime produc o structură stabilă de reţea, neutralizând antigenul. Dacă antigenul sau Ab este în exces, reţeaua nu se va forma.

fi eliminat prin rinichi. Bacteriile sunt imobilizate prin neutralizare.

Precipitare

Când un antigen solubil reacţionează cu un Ab, acesta poate forma un precipitat de particule insolubile. Un astfel de complex nu poate rămâne în fluxul sanguin în starea sa insolubilă. Aceste specii trebuie îndepărtate prin splină sau prin sistemul reticuloendotelial prin fagocitoză.

Aglutinare

Celulele bacteriene pot fi agregate prin legarea la anticorpi care maschează sarcinile ionice negative de suprafaţă şi structurile celulare de legături încrucişate (Fig. 5.8). Bacteriile sunt astfel imediat imobilizate. Acest lucru limitează capacitatea lor de a menţine o infecţie, dar formează o matrice de particule. Acest tip de complex trebuie să fie eliminat şi prin sistemul reticuloendotelial.

Bacterioliza

Bacterioliza este o reacţie mediată de complement. Ultimele cinci proteine din cascadă se autoasamblează pentru a produce un complex de atac membranar care perturbă membranele celulare ale bacteriilor, acţionând ca bacitracina sau amfotericina B. Membranele celulare îşi pierd integritatea, conţinutul celular se scurge, sistemele de transport membranare eşuează şi celula moare. Acest tip de reacţie produce produse care nu necesită tratament special.

TIPURI ŞI REACŢII DE ANTICORPI

Tipurile şi reacţiile Ab sunt clasificate pe baza variaţiilor dintr-o secţiune comună a fragmentului Fc care guvernează activitatea biologică într-un mod general.

IgG

IgG (Fc = y) (Fig. 5.5) participă la reacţiile de precipitare, neutralizările toxinelor şi fixarea complementului. IgG este principala (70%) Ig umană. Vârful Fab fixează antigenul, iar fragmentul Fc poate fixa complementul pentru a produce aglutinare sau liză. IgG este singura imunoglobulina care traverseaza bariera transplacentara si stomacul neonatal, deci ofera protectie mamei. IgG constituie aproximativ 75% din totalul Ab din circulaţie. Este prezent la o concentraţie de aproximativ 15 mg/mL şi are un timp de înjumătăţire de 3 săptămâni, cel mai lung dintre oricare dintre tipurile de Ab. Lanţurile uşoare ale IgG pot avea variante k sau A. Aceste mici diferenţe de structură se numesc izotipuri, iar fenomenul este denumit variaţie izotipică.

IgM

IgM (Fc = p) (Fig. 5.6) este prezentă la o concentraţie de aproximativ 1,5 mg/mL şi are un timp de înjumătăţire mai mic de 1 săptămână. Acest Ab participă la opsonizare, reacţii de aglutinare şi fixarea complementului. Opsonizarea, aşa cum sa menţionat anterior, este o „acoperire cu proteine" sau etichetare a unei bacterii care o face mai susceptibilă la fagocitoză. Un complex al porţiunii Fc a IgM plus C3b a complementului este acea proteină. IgM este prima imunoglobulină formată în timpul imunizării, dar scade şi lasă loc IgG. IgM este un pentamer, iar potenţa sa de aglutinare este de aproximativ 1.000 de ori mai mare decât a IgG. IgM este, de asemenea, responsabilă pentru grupele sanguine A, B şi O. Structura fundamentală a IgM monomerică este mult asemănătoare cu cea a IgG. Pentamerul este ţinut împreună prin legături disulfurice şi o singură peptidă J (de unire). Afinitatea unui monomer IgM pentru antigen este mai mică decât cea a IgG, dar structura multimerică creşte aviditatea moleculei pentru un antigen.

Imunitatea activă dobândită în mod natural: Apare la recuperarea după o boală (sau după expunerea la antigen).

Imunitatea activă dobândită artificial: Apare ca răspuns la sensibilizarea de către un vaccin sau toxoid.

Imunitatea pasivă dobândită: subiectul primeşte Ab dintr-o sursă externă, cum ar fi o injecţie cu y-globulină sau prin transfer transplacentar.

Imunitatea pasivă dobândită în mod natural: protecţia neonatală temporară împotriva IgG materne trece la făt în uter; acest tip de imunitate nu este de lungă durată.

Imunitatea pasivă dobândită artificial: un Ab este administrat prin injecție (de exemplu, printr-o antitoxină sau o injecție cu y-globulină).

IgA

IgA (Fc = a) (Fig. 5.9) se găsește în secreţiile glandelor exocrine (lapte, salivă, lacrimi), unde protejează mucoasele (de exemplu, în tractul respirator). Este prezent în ser ca monomer la o concentrație de 1 până la 2 mg/mL, dar oamenii secretă aproximativ 1 g de dimer pe zi în fluidele mucoase. IgA secretorie constă din două unităţi asemănătoare IgG legate între ele la regiunile Fc printr-o peptidă cunoscută sub numele de fragment secretor şi un fragment J. Fragmentul secretor este de fapt parte a receptorului membranar pentru IgA. Molecula IgA de pe partea mucoasei a membranei leagă antigenul, apoi se leagă de receptor. Printr-un proces de transcitoză, complexul IgA-antigen este mutat din mucoasă în fluxul sanguin, unde IgG şi IgM pot reacționa. Deoarece este distribuită pe mucoasă, IgA are o distribuție specifică anatomic, spre deosebire de ceilalţi anticorpi. IgA este mediatorul vaccinării orale împotriva poliomielitei (reacția mucoasei face loc protecției sistemice).

IgD

IgD (Fc = 5) este prezentă pe suprafaţa celulelor B şi, împreună cu IgM monomerică de suprafață, este un receptor de antigen care activează producția de Ig. Există mai puțin de 0,1 mg/mL în sânge, iar timpul de înjumătățire este de doar 3 zile.

IgE (Fc = e) este Ab responsabil pentru reacțiile de hipersensibilitate. Complecşii IgE au o afinitate mare pentru suprafeţele celulei gazdă şi pot deteriora gazda. Niveluri ridicate de IgE se găsesc la persoanele cu alergii de diferite tipuri, precum şi la bolile autoimune. Fragmentul Fc este responsabil pentru reactivitatea celulelor Ig. O reacție Ab-plus-antigen produce complexul tipic Ab-antigen. Porţiunea Fc a Ab este de fapt parte a mastocitelor. Când antigenul se leagă de porţiunea Fab a Ab, moleculele de IgE devin reticulate. Acest lucru probabil distorsionează membrana mastocitelor şi le stimulează să elibereze histamină, ceea ce provoacă constricție bronşică, mâncărime, roşeaţă şi anafilaxie.

O DOBÂNIREA IMUNITĂȚII

Mai multe tipuri de imunitate trebuie luate în considerare atunci când descriem vaccinuri şi alte substanţe imunobiologice. Unele sunt artificiale, iar altele sunt naturale. Imunitatea naturală este înzestrată de globule albe fagocitare, lizozim în lacrimi, piele şi aşa mai departe. Imunitatea dobândită se dobândeşte după naştere (sau prin trecerea de la mamă la făt). Astfel, imunitatea poate fi clasificată după cum urmează:

• Imunitate activă dobândită: gazda îşi produce propriul Ab.

Definițiile imunobiologice

Imunobiologice includ substanţe antigenice, cum ar fi vaccinuri şi toxoide, sau preparate care conţin Ab, cum ar fi globuline şi antitoxine, de la donatori umani sau animale. Aceste

produse sunt utilizate pentru imunizare sau terapie activă sau pasivă. Toate următoarele sunt exemple de substanţe imunobiologice:

Vaccin: O suspensie de microorganisme vii (de obicei atenuate) sau inactivate (de exemplu, bacterii, viruşi sau rickettsiae) sau fracţiuni ale acestora, administrată pentru a induce imunitatea şi a preveni bolile infecţioase sau sechelele acesteia. Unele vaccinuri conţin antigene foarte definite (de exemplu, polizaharida Haemophilus influenzae tip b [Hib] sau antigenul de suprafaţă al hepatitei B), altele au antigene care sunt complexe sau incomplet definite (de exemplu, Bordetella pertussis ucis sau virusuri vii atenuate).

Toxoid: o toxină bacteriană modificată care a fost făcută netoxică, dar îşi păstrează capacitatea de a stimula formarea antitoxinei.

Imunoglobulină (IG): O soluţie sterilă care conţine anticorpi din sângele uman. Se obţine prin fracţionarea cu etanol la rece a bazinelor mari de plasmă sanguină şi conţine 15% până la 18% proteine. Destinat administrării intramusculare, IG este destinat în primul rând pentru menţinerea de rutină a imunităţii la anumite persoane imunodeficiente şi pentru imunizarea pasivă împotriva rujeolei şi hepatitei A. IG nu transmite virusul hepatitei B (HBV), virusul imunodeficienţei umane (HIV) sau alte boli infecţioase.

Imunoglobulină intravenoasă (IGIV): un produs derivat din plasmă de sânge dintr-un grup de donatori similar cu pool-ul de IG, dar preparat astfel încât să fie adecvat pentru utilizare intravenoasă. IGIV nu transmite boli infecţioase. Este utilizat în principal pentru terapia de substituţie în tulburările primare de deficit de Ab şi pentru tratamentul bolii Kawasaki, purpurei trombocitopeniei imune, hipogammaglobulinemiei în leucemia limfocitară cronică şi în unele cazuri de infecţie cu HIV.

Imunoglobulină specifică: preparate speciale obţinute din plasmă sanguină din pool-uri de donatori preselectate pentru un conţinut ridicat de Ab împotriva unui antigen specific (de exemplu, imunoglobulină hepatită B, imunoglobulină varicela-zosterică [VZIG], imunoglobulină antirabică, imunoglobuline pentru tetanos, imunoglobulină vaccinia şi citoglobuline virale). La fel ca IG şi IGIV, aceste preparate nu transmit boli infecţioase.

Antitoxină: O soluţie de anticorpi (de exemplu, antitoxină difterice şi antitoxină botulină) derivate din serul animalelor imunizate cu antigeni specifici. Antitoxinele sunt folosite pentru a conferi imunitate pasiva si pentru tratament.

Vaccinarea denotă actul fizic de administrare a unui vaccin sau a unui toxoid. Imunizarea este un termen mai cuprinzător care denotă procesul de inducere sau asigurare a imunităţii în mod artificial prin administrarea unei substanţe imunobiologice. Imunizarea poate fi activă sau pasivă.

Imunobiologice (vaccinuri şi toxoizi)6-10

Un vaccin poate fi definit ca o soluţie sau suspensie de virus ucis sau vii/atenuat, rickettsia ucisă, bacterii ucise sau vii/atenuate sau antigeni derivaţi din aceste surse, care sunt

utilizaţi pentru a conferi imunitate activă, dobândită artificial împotriva acelui organism sau a organismelor înrudite. Atunci când este administrat, vaccinul reprezintă expunerea iniţială, având ca rezultat dobândirea imunităţii. O expunere ulterioară sau o provocare (o boală) are ca rezultat răspunsul anamnestic sau de memorie.

METODE DE PRODUCERE A VACCINULUI

Metodele de producere a vaccinurilor au variat foarte mult de-a lungul anilor şi sunt cel mai bine discutate conform unei abordări cronologice şi sofisticate paralele.

Patogen ucis (inactivat).

În această metodă, agentul patogen normal este tratat cu un dezinfectant puternic, denaturant, cum ar fi formaldehida sau fenolul. Procesul denaturează proteinele şi carbohidraţii care sunt esenţiali pentru ca organismul să trăiască şi să infecteze o gazdă, dar dacă sunt trataţi corespunzător, antigenele de suprafaţă sunt lăsate intacte. Procesul trebuie făcut cu atenţie pentru a controla derularea proteinelor sau carbohidraţilor prin denaturare, deoarece preparatul trebuie recunoscut ca antigen original. Principalele probleme ale vaccinurilor cu patogeni ucişi sunt următoarele: (a) dacă vaccinul nu este inactivat total, poate apărea o boală; (b) dacă preparatul este supratratat, eşecul vaccinului rezultă de obicei din cauza denaturarii; (c) laboratorul de producţie trebuie să crească agentul patogen în cantităţi mari pentru a fi util din punct de vedere comercial, punând în pericol tehnicienii de laborator; şi (d) pacientul poate prezenta răspunsuri anormale şi dăunătoare, cum ar fi febră, convulsii şi moarte. Aceste vaccinuri sunt de obicei privite ca vaccinuri „murdare", iar unele, cum ar fi vaccinul pertussis, au fost asociate cu probleme suficient de grave pentru a justifica eliminarea temporară de pe piaţă.

Agenti patogeni vii/atenuati

Cuvântul atenuat în scopurile noastre înseamnă pur şi simplu „virulenţă scăzută". Adevăratul agent patogen este modificat fenotipic, astfel încât nu poate invada gazda umană şi nu poate trece înaintea sistemului imunitar al gazdei. Tulpinile cu patogenitate scăzută, cum ar fi acestea, au fost obţinute iniţial prin trecerea microbilor prin multe generaţii de animale gazdă. Ideea a fost că animalul şi agentul patogen, dacă ambii ar putea supravieţui, trebuiau să se adapteze pentru a trăi unul cu celălalt fără ca niciunul dintre parteneri să fie ucis. Poliovirusul este atenuat în acest mod în ţesutul renal al maimuţei. Într-un vaccin viu/atenuat, antigenicitatea este încă necesară, la fel ca infecţiozitatea (vaccinul antipolio produce o infecţie), dar sistemul imunitar al gazdei trebuie să fie capabil să rămână înaintea infecţiei. Problemele cheie sunt următoarele: (a) vaccinul nu poate fi utilizat dacă pacientul este imunocompromis, are febră sau afecţiuni maligne sau ia medicamente imunosupresoare; (b) aceste vaccinuri nu trebuie utilizate în timpul sarcinii; şi (c) organismul atenuat revine în mod obişnuit la tulpina virulentă, care a fost motivul eşecului unor vaccinuri antipoliomielite timpurii. Astăzi, controlul biologic al calităţii este foarte strict, iar aceste probleme au fost eliminate.

Tulpina Vii/Atenuată

Tulpina înrudită vie/atenuată este înrudită antigenic, astfel încât să poată oferi imunitate încrucișată la agentul patogen. De exemplu, virusul variolei vaci poate fi utilizat în locul virusului variolei. Tulpinile sunt suficient de asemănătoare din punct de vedere antigenic, astfel încât sistemul imunitar al gazdei să reacţioneze la tulpina asociată pentru a oferi protecţie împotriva agentului patogen normal. Principalul avantaj este că nu este utilizat un agent patogen adevărat, astfel încât şansa de a contracta boala reală este zero. Problema cu astfel de vaccinuri este că provoacă o infecţie. Se ştie că variola bovină se răspândeşte la sistemul nervos central în 1 din 105 cazuri, provocând o formă de meningită cu potenţial fatală.

Antigenul celular dintr-un agent patogen

Antigenul de suprafaţă (adică ceea ce este recunoscut ca străin) este recoltat din agentul patogen, purificat şi reconstituit într-un preparat de vaccin. Aceşti antigeni pot lua mai multe forme, inclusiv capsula de carbohidraţi, ca în Neisseria meningitidis; pili, ca la N. gonorrhoeae; flageli din bacterii mobile (baza unui vaccin experimental împotriva holerei); sau învelişul proteic viral, ca în vaccinul pentru hepatita B. Avantajele metodei sunt că practic nu există nicio şansă de boală, contaminare sau revenire şi nu există probleme de depozitare. Această metodă este în prezent la fel de aproape de o „abordare perfectă" ca şi noi. O problemă este că agentul patogen trebuie cultivat sub control atent sau trebuie să se bazeze pe o sursă nesigură. De exemplu, vaccinul împotriva hepatitei B a fost preparat iniţial din serul unei populaţii controlate de purtători umani. Imaginează-ţi impactul dacă unul dintre purtători a dezvoltat o altă boală transmisă prin sânge. În plus, acestea sunt antigene specifice tulpinii (de exemplu, N. gonorrhoeae poate necesita 1.500 de antigene pilare diferite). Vaccinurile acelulare pot prezenta o antigenicitate mai mică la cei foarte tineri şi pot necesita mai multe injecţii pentru o competenţă imunologică deplină. Pentru a fi sigură şi consecventă, componenta antigenică trebuie identificată. Având în vedere natura complexă a materialelor biologice, acest lucru nu este întotdeauna uşor sau chiar posibil.

Agenţii patogeni modificaţi genetic5

Tehnicile de inginerie genetică au permis industriei farmaceutice să pregătească antigene de suprafaţă absolut pure eliminând în acelaşi timp organismul patogen din ecuaţie. După cum se arată în Figura 5.10, virusul conţine antigeni de suprafaţă (desemnaţi prin cercuri pline). În interiorul capsulei virale se află o bucată circulară de acid dezoxiribonucleic (ADN) care conţine gene pentru diferitele molecule biologice ale virusului. Diagrama arată, în jurul orei 3, o mică bucată de ADN care codifică antigenul de suprafaţă. Strategia este de a izola această bucată de ADN şi de a o introduce într-un vector de expresie în creştere rapidă pentru producerea proteinei de suprafaţă. În acest caz, Escherichia coli serveşte ca un vector excelent. Conţine o plasmidă care poate fi îndepărtată, tăiată şi utilizată ca casetă pentru a transporta ADN-ul viral. În plus, E. coli poate fi crescută în lot pentru a produce antigenul de suprafaţă viral. Pentru început, ADN-ul este îndepărtat din virus şi plasmida este îndepărtată din vector. Acidul nucleic viral şi bacterian este tratat cu o restricţie

endonucleaza, care scindează ADN-ul și plasmida la locurile de restricție desemnate. ADN-ul viral este scindat în mai multe fragmente, fiecare dintre acestea fiind ligat în plasmida E. coli cu o enzimă ligază. Plasmidele sunt introduse în E. coli, iar organismul este crescut prin fermentație discontinuă. Organismele care conțin gena pentru proteina de suprafață virală pot fi separate prin screening și purificate pentru a servi drept producător final de antigen - fără contaminare sau particule virale patogene. Antigenul pur poate fi apoi constituit într-un vaccin și utilizat la gazde umane.

UTILIZAREA VACCINURILOR ÎN COMBINAȚIE: DOZARE '11

Tipuri de vaccinuri

Există trei tipuri de bază de preparate de vaccin care sunt utilizate clinic:

Tipuri de dozare

Vaccinurile pot fi administrate după diferite regimuri de dozare, în funcție de tipul de vaccin și de scopul injectării:

De obicei, se presupune că un vaccin cu doză unică conferă, cu o singură injecție, „imunitate pe viață". Vaccinul împotriva variolei a fost un vaccin cu doză unică.

Într-un regim cu doze multiple, se administrează mai multe doze, la distanță de săptămâni sau luni, pentru a obține imunogenitatea maximă. Dozarea multiplă se face de obicei cu vaccinuri inactivate, care sunt mai puțin antigenice. Dozarea multiplă nu este aceeași cu o doză de rapel.

O doză de rapel este administrată la ani după programul inițial de imunizare (indiferent de prima doză unică sau multiplă). Pe măsură ce pacientul îmbătrânește, nivelurile Ab pot scădea. Un rapel este folosit pentru a întări imunitatea. De asemenea, rapelurile sunt utilizate dacă se știe sau se suspectează că un pacient a fost expus la un agent patogen (de exemplu, tetanos).

Un vaccin coadministrat este posibil numai dacă un vaccin nu interferează cu altul.

Există două forme fizice de vaccinuri: Un vaccin fluid este o soluție sau o suspensie a vaccinului în soluție salină dintr-un tampon apos; soluția sau suspensia dintr-un vaccin adsorbit este adsorbită pe o matrice de fosfat de aluminiu sau de calciu. Ca o formă de dozare cu eliberare susținută, în teorie, există o expunere mai lungă printr-o injecție depozit. Suprafața superioară a matricei va fi expusă sistemului imunitar. În general, sunt preferate vaccinurile adsorbite.

Principiile farmaceutice ale vaccinurilor

Așa cum era de așteptat pentru un preparat biologic viu, căldura distruge vaccinurile virale și bacteriene vii. Dacă agentul nu este ucis, antigenul poate fi modificat. Ca multe produse biologice, vaccinurile liofilizate sunt instabile după reconstituire. Cristalele de gheață

formate în interiorul structurii proteinei în timpul liofilizării se extind în timpul dezgheţării şi perturbă structura vaccinului. Vaccinurile vii pot fi inactivate cu cantităţi mici de detergent. Reziduurile de detergent care aderă la sticlă sunt suficient de concentrate pentru a acţiona ca un dezinfectant. Este sigur să folosiţi numai instrumente din plastic specificate pentru vaccin. Mediul de suspendare poate fi apă sterilă, soluţie salină sau sisteme mai complexe care conţin proteine sau alţi constituenţi derivaţi din mediul în care este produs vaccinul (de exemplu, proteine serice, antigene de ou şi antigene derivate din culturi celulare). Suspensiile concentrate de Ab (y-globuline) sunt proteine tipice amfifile şi se agregă la depozitare. Dacă sunt injectate, particulele pot provoca anafilaxie. Conservanţii pot fi componente ale vaccinurilor, antitoxinelor şi globulinelor. Aceste componente sunt prezente pentru a inhiba sau a preveni creşterea bacteriană în culturile virale sau în produsul final sau pentru a stabiliza antigenele sau anticorpii. Reacţiile alergice pot apărea dacă primitorul este sensibil la unul dintre aceşti aditivi (de exemplu, compuşi mercuriali [thimerosal], fenoli, albumină, glicină sau neomicină).

Depozitarea şi manipularea produselor imunobiologice

Nerespectarea recomandărilor exacte pentru depozitarea şi manipularea imunobiologice poate duce la un preparat impotent. În timpul reconstituirii, depozitării şi manipulării produselor imunobiologice, cea mai importantă recomandare este să urmaţi cu exactitate prospectul. Vaccinurile trebuie păstrate întotdeauna la temperatura recomandată. Anumite vaccinuri, cum ar fi vaccinul antipolio, sunt sensibile la creşterea temperaturii. Alte vaccinuri, cum ar fi vaccinul antipoliomielită oral, anatoxinele difterice şi tetanice şi vaccinul pertussis acelular, vaccinul hepatitic B, vaccinul gripal şi vaccinul conjugat Hib (Hib-CV; printre altele), sunt sensibile la îngheţ.

Vaccinuri virale 12

VACCIN VARIALĂ (DRYVAX)

Vaccinul împotriva variolei este virusul vaccinului viu (variola bovină) crescut pe pielea unui viţel de bovină. Variola este o boală extrem de letală şi desfigurantă, care a fost comună de-a lungul istoriei. Vaccinul împotriva variolei a fost folosit de rutină în Statele Unite, dar astăzi nu mai este recomandat. (Nu au fost raportate cazuri de variolă din anii 1940.) În 1982, variola a fost declarată eradicată în întreaga lume. În cazul variolei, riscurile vaccinului depăşesc beneficiile; vaccinul pătrunde în sistemul nervos central şi encefalita potenţial letală apare la 1 din 105 pacienţi. După expunerea la variolă, vaccinul poate fi injectat pentru a reduce severitatea bolii.

VACCIN ANTIGRIPAL13-17

Vaccinul antigripal este un virus gripal inactivat multivalent sau subunităţi virale (vaccin divizat). Virusul este crescut pe embrioni de pui şi este inactivat prin expunerea la lumină ultravioletă (UV) sau formaldehidă. Tipul de antigen este proteina. Vaccinul din Statele Unite conţine thimerosal, un mercurial, ca conservant. Gripa este o infecţie a tractului respirator cu o perioadă de incubaţie de 2 zile. Boala poate fi devastatoare şi poate duce la

pneumonie. Fără vaccin, gripa este frecventă în epidemii şi pandemii. Pentru a clarifica, gripa este o infecţie gastro-intestinală cu diaree şi vărsături. Gripa necesită săptămâni de incubaţie. Gripa este cauzată de două tulpini genetice principale în fiecare an (A şi B): tipul A este cel mai frecvent la om; tipul B este mai rar întâlnit. Virusul mută foarte rapid, iar vaccinurile trebuie adaptate anual. Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) şi Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC) monitorizează migraţia bolii din Asia de Sud-Est, tipează tulpinile care provoacă apariţia şi comandă un vaccin pentru a contracara organismele cel mai probabil să intre în Statele Unite. Virusurile gripale A sunt clasificate în funcţie de două antigene proteice de suprafaţă celulară: hemaglutinină (H) şi neuraminidază (N). Fiecare dintre acestea este împărţit în continuare în subtipuri (H1, H2; N1, N2). Tulpinile individuale dintr-un subtip sunt denumite pentru locaţie, numărul secvenţei de izolare şi anul izolării (de exemplu, A/Beijing/2/90 [H1N1]). De exemplu, formula recomandată de OMS pentru 2001 până în 2002 a inclus următoarele antigene: A/Noua Caledonie/20/99 (H1N1), A/Moscova/10/99 (H3N2), B/Sichuan/379/99, 15 p,g fiecare per 0,5 ml. Un vaccin tipic va fi un amestec de trei tulpini. Tulpinile sunt selectate în fiecare an primăvara pe baza tendinţelor observate ale bolii şi sunt eliberate în toamnă. În general, acei pacienţi care prezintă un risc ridicat de complicaţii ale gripei sunt următorii:

Persoane cu vârsta de 65 de ani sau mai mult

Rezidenţi ai caselor de bătrâni şi a altor unităţi de îngrijire cronică care găzduiesc persoane de orice vârstă care au afecţiuni medicale cronice

Adulţi şi copii care au tulburări cronice ale sistemului pulmonar sau cardiovascular, inclusiv astm

Adulţi şi copii care au necesitat urmărire medicală sau spitalizare în cursul anului precedent din cauza bolilor metabolice cronice (inclusiv diabet zaharat), disfuncţie renală, hemoglobinopatii sau imunosupresie (inclusiv imunodepresie cauzată de medicamente sau infecţie cu HIV)

Copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 18 ani) care primesc terapie pe termen lung cu aspirină şi, prin urmare, ar putea fi expuşi riscului de a dezvolta sindromul Reye după infecţia cu gripă

Femeile care vor fi în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină în timpul sezonului gripal

Lucrătorii din domeniul sănătăţii şi cei aflaţi în contact strâns cu persoanele cu risc ridicat, inclusiv membrii gospodăriei

Membrii gospodăriei (inclusiv copiii) ai persoanelor din grupuri cu risc ridicat, inclusiv persoane cu afecţiuni pulmonare, cum ar fi astmul bronşic, şi lucrătorii din domeniul sănătăţii care prezintă un risc mai mare din cauza contactului apropiat

Este imposibil să contractaţi gripa din vaccin. Singurele reacţii adverse pot fi durerea şi sensibilitatea locală la locul injectării, cu febră scăzută la 3% până la 5% dintre pacienţi.

Aspirina şi acetaminofenul sunt eficiente în combaterea acestor simptome. Reacţiile alergice sunt rare, dar pot fi observate la persoanele alergice la ouă. Dezvoltarea imunităţii la vaccinul antigripal durează 2 săptămâni. Unii oameni se tem de vaccin din cauza raportărilor despre o paralizie ciudată şi lipsa de senzaţie nervoasă asociată cu vaccinul antigripal porc din 1976. Această problemă, sindromul Guillain-Barre, a fost asociată doar cu acest vaccin din 1976 şi nu a mai fost asociată cu vaccinurile de atunci.17

VACCINURI POLIO 18-20

Poliomielita este o infecţie virală periculoasă care afectează atât masa musculară, cât şi măduva spinării. Unii copii şi adulţi care contractă poliomielita devin paralizaţi, iar unii pot muri din cauza paraliziei respiratorii. Poliomielita a fost cauza epidemiei de „paralizie infantilă" din 1950 până în 1953, care a dus la mulţi copii paralizaţi şi la spectrul pacienţilor care îşi petrec viaţa într-un plămân de fier. Cazurile grave de poliomielita provoacă dureri musculare şi pot face mişcarea picioarelor şi/sau a braţelor dificilă sau imposibilă şi, după cum sa menţionat anterior, pot îngreuna respiraţia. Cazurile mai uşoare durează câteva zile şi pot provoca febră, dureri în gât, dureri de cap şi greaţă. Interesul pentru poliomielita a crescut din cauza focarelor locale recente; un număr mare de oameni nu sunt imunizaţi. Nu există medicamente sau terapii speciale pentru a vindeca poliomielita; tratamentul este doar de susţinere. Simptomele poliomielitei pot reapărea la 40 până la 50 de ani după o infecţie severă. Acest fenomen este cunoscut sub numele de atrofie musculară postpolio (PPMA). PPMA nu este o reinfecţie sau reactivare a virusului, dar este probabil o formă de îmbătrânire rapidă la supravieţuitorii poliomielitei. Există două tipuri de vaccinuri împotriva poliomielitei.

Vaccin antipolio inactivat (IPV)

Există mai multe sinonime pentru vaccinul IPV: IPV, e-IPV, ep-IPV şi vaccinul Salk (1954 [IPOL, Aventis-Pasteur]). e-IPV este un poliovirus cu potenţă sporită, mai puternic şi mai imunogen decât oricare dintre formulările anterioare de IPV. e-IPV este recomandat pentru toate cele patru doze la sugari din cauza incidenţei cazurilor rare de poliomielita paralitică asociată vaccinului antipolio oral (OPV). e-IPV este, de asemenea, preferat pentru adulţi din acelaşi motiv. IPV este un vaccin trivalent (tulpinile 1, 2, 3) crescut în cultură de rinichi de maimuţă şi supus unor precauţii elaborate pentru a asigura inactivarea (de obicei, se utilizează formaldehidă). Forma antigenului este virusul întreg. Tipul de antigen este proteina. Vaccinul este injectat pentru a determina inducerea imunităţii sistemice active de la poliomielita, dar nu îi opreşte pe purtătorii poliomielitei, care elimina virusul din cavităţile bucale şi nazale.

Vaccin antipolio oral trivalent (TOPV)

TOPV (vaccin Sabin, 1960) este un vaccin cu virus viu atenuat întreg (tip antigen, proteină) care conţine tulpinile poliomielitei 1, 2 şi 3. Cultura virusului este crescută pe ţesut de rinichi de maimuţă cu utilizarea unui protocol de atenuare elaborat. Administrarea orală a vaccinului produce o infecţie GI locală, iar răspunsul imun iniţial este prin IgA (mucoasa,

locală pe tractul GI). Complexul IgA-antigen suferă transcitoză pe membrana mucoasei, iar imunitatea sistemică este indusă sub formă de IgM şi IgG. O precauţie majoră cu TOPV este că este un vaccin viu şi nu trebuie niciodată injectat. Indicaţiile sunt următoarele:

Campanii de vaccinare în masă pentru controlul focarelor de poliomielită paralitică.

Copii nevaccinati care vor călători în mai puţin de 4 săptămâni în zonele în care poliomielita este endemică.

Copiii părinţilor care nu acceptă numărul recomandat de injecţii de vaccin. Aceşti copii pot primi OPV numai pentru a treia sau a patra doză sau pentru ambele. În astfel de cazuri, furnizorul de asistenţă medicală ar trebui să administreze OPV numai după ce a discutat despre riscul de poliomielita paralitică asociată cu OPV cu părinţii sau îngrijitorii.

e-IPV este recomandat pentru utilizare de rutină în toate cele patru doze de imunizare la sugari şi copii.

OMS a susţinut acordarea copiilor de e-IPV în loc de TOPV pentru a preveni expunerea altora la virusul vărsat prin nas şi gură.21,22.

VACCIN RUBEOLĂ23

Rujeola germană este o boală care odată a fost numită „rujeola de 3 zile" şi a fost considerată o boală normală a copilăriei. Este o boala usoara cu putine consecinte, cu exceptia primului trimestru de sarcina. La aceste mame, rubeola provoacă malformaţii congenitale în 50% din cazuri. Defectele pot include boli de inimă, surditate, orbire, tulburări de învăţare şi avortul spontan al fătului. Simptomele rubeolei sunt febră de grad scăzut, glandele gâtului umflate şi o erupţie cutanată care durează aproximativ 3 zile. Aproximativ 1 din 10 femei aflate la vârsta fertilă din Statele Unite nu este protejată împotriva rubeolei. De asemenea, 20% dintre toţi adulţii au scăpat de această boală normală a copilăriei sau nu sunt vaccinaţi.

Vaccinul rubeolic (vaccin german împotriva rujeolei, viu, Meruvax II, Merck) este un virus rubeolic viu, atenuat, produs în cultura de celule diploide umane. Forma antigenă a vaccinului este virusul întreg. Tipul de antigen este proteina. Vaccinul este administrat ca parte a programului normal de imunizare la 15 luni. Efectele secundare sunt minime, dar pot exista unele dureri şi dureri la locul injectării şi rigiditatea articulaţiilor.

O problemă a vaccinului este că administrarea unui virus viu este contraindicată în sarcină. Indicaţiile sunt următoarele:

Persoanele cu vârsta de 12 luni până la pubertate ar trebui să fie imunizate în mod obişnuit.

Copiii neimunizaţi anterior ai femeilor însărcinate susceptibile ar trebui să primească vaccinul ROR. Vaccinul trivalent este preferat pentru persoanele susceptibile la oreion şi rubeolă.

Imunizarea adolescentelor sau a femeilor adulte, aflate la vârsta fertilă, neînsarcinate susceptibile este necesară dacă sunt respectate măsuri de precauţie pentru evitarea sarcinii.

Aproape toţi copiii şi unii adulţi necesită mai mult de o doză de vaccin MMR.

La prima vizită de rutină la obstetrician/ginecolog trebuie verificată starea imunitară. Dacă femeia nu este imunizată împotriva rubeolei, medicul trebuie să administreze vaccinul şi să streseze evitând sarcina timp de 3 luni.

Dacă pacienta este deja însărcinată, medicul nu trebuie să administreze vaccinul.

Dacă se suspectează expunerea, sângele din cordonul ombilical trebuie monitorizat pentru prezenţa anticorpilor de rubeolă.

Toate femeile neimunizate trebuie vaccinate imediat după naşterea copilului.

VACCIN RUJEOOL (ATTENUVAX, MERCK)23

Rujeola este o boală foarte gravă, foarte contagioasă. Provoacă febră mare, erupţii cutanate şi tuse care durează 1 până la 2 săptămâni. Unii pacienţi prezintă o sensibilitate extremă la lumină. Erupţia cutanată poate apărea în interiorul pleoapelor, producând o stare foarte dureroasă. În Statele Unite, între 3.000 şi 28.000 de cazuri apar în fiecare an, în funcţie de factori precum vremea şi focarele localizate. Focarele sunt foarte frecvente în cartiere şi şcoli. Unul din zece copii care contractează rujeolă va dezvolta o infecţie a urechii sau o pneumonie. Rujeola poate infecta creierul (encefalita) şi poate duce la convulsii, pierderea auzului şi dizabilităţi mintale. În Statele Unite, 1 din 500 până la 10.000 de copii care contractează rujeolă moare din cauza acesteia. Boala severă şi decesul sunt mai frecvente la sugari şi adulţi decât la şcolari sau adolescenţi. Rujeola a fost legată de scleroza multiplă. În 1977, în Statele Unite a avut loc o epidemie gravă şi au fost raportate 50.000 de cazuri. Doar 60% din populaţie a fost vaccinată.

Vaccinul împotriva rujeolei este compus din virusul rujeolic viu/atenuat care este crescut pe cultură de embrioni de pui cu un protocol de atenuare. Indicaţiile sunt următoarele:

Inducerea selectivă a imunităţii active împotriva virusului rujeolic.

Vaccinul MMR trivalent este forma de imunizare preferată pentru majoritatea copiilor şi mulţi adulţi.

Aproape toţi copiii şi mulţi adulţi necesită mai mult de o doză de MMR.

Înainte de călătoria internaţională, persoanele susceptibile la oricare dintre cele trei virusuri ar trebui să primească vaccinul cu un singur antigen sau vaccinul trivalent, după caz.

Majoritatea persoanelor născute înainte de 1956 sunt probabil să fi contractat boala în mod natural şi nu sunt considerate susceptibile.

Persoanele născute după 1956 sau cele care nu au documente adecvate care să ateste boala trebuie să fie vaccinate.

Vaccinul este cerut prin lege la 15 luni şi din nou la vârsta de 11 până la 12 ani. Vaccinul poate fi administrat după expunerea la rujeolă pentru a reduce severitatea bolii. Acest lucru se datorează faptului că Ab la vaccin se dezvoltă în 7 zile, în timp ce perioada de incubaţie a bolii este de 11 zile. Vaccinul nu trebuie administrat în timpul sarcinii şi trebuie să fie întotdeauna administrat cu mare grijă femeilor aflate la vârsta fertilă. Deoarece vaccinul împotriva rujeolei este cultivat în mediu de ouă, trebuie avută grijă la pacienţii care sunt alergici la ouă şi produse din ouă. Din acest motiv, se utilizează un regim de doză de testare. Protocolul de administrare este prezentat în Figura 5.11.

VACCIN OREION24-25

Virusul oreionului provoacă febră, dureri de cap şi o umflare dureroasă a glandelor parotide de sub maxilar. Oreionul poate fi grav şi este foarte contagios. Înainte de vaccin, boala se transmitea cu uşurinţă de la copil la copil. Boala se desfăşoară pe parcursul mai multor zile. Între 4.500 şi 13.000 de cazuri de oreion apar ca focare în Statele Unite în fiecare an. În cazuri severe, oreionul poate provoca inflamarea învelişurilor creierului şi măduvei spinării (meningită); aceasta apare la aproximativ 10% dintre persoanele infectate. Umflarea creierului în sine apare la 1 din 200 de pacienţi. Bărbaţii pot prezenta o umflare dureroasă a testiculelor (orhită), care poate prezice sterilitate. Femeile pot prezenta o infecţie corespunzătoare a ovarelor. Adolescenţii de sex masculin sunt adesea mai bolnavi decât alte grupuri de ambele sexe. Oreionul la începutul copilăriei a fost legat de dezvoltarea diabetului juvenil.

Vaccinul pentru oreion (Mumpsvax, Merck) este un virus viu, atenuat, crescut pe cultură de embrioni de pui cu protocoale de atenuare. Forma antigenului este virusul întreg. Tipul de antigen este proteina. Indicaţiile sunt următoarele:

Inducerea imunităţii active dobândite artificial împotriva oreionului.

Înainte de călătoria internaţională, imunizaţi orice persoană susceptibilă cu vaccinul cu un singur antigen sau vaccinul MMR trivalent, după caz.

Majoritatea copiilor şi unii adulţi au nevoie de mai mult de o doză de vaccin MMR.

Persoanele născute înainte de 1956 sunt, în general, considerate imune.

Atenţie. Vaccinul pentru oreion este furnizat cu un diluant. Utilizaţi numai acest diluant pentru reconstituire. Adăugarea unui diluant cu un conservant antimicrobian poate face vaccinul inactiv. Vaccinul se administrează în mod normal copiilor la vârsta de 15 luni şi din nou la 11 până la 12 ani. Deoarece vaccinul pentru oreion este cultivat în mediu de ouă, pacienţii alergici la ouă şi produse din ouă se recomandau îngrijire. Date recente arată că persoanele care sunt alergice la ouă şi produsele din ou nu reacţionează la vaccinul oreionului.

PRODUSE COMBINATIVE (POLIVALENTE

VACCINURI VIRALE)

Dacă două sau mai multe vaccinuri nu interferează unul cu celălalt, ele pot fi administrate sub formă de amestec (polivalent) pentru comoditate. Exemple de vaccinuri virale polivalente sunt rujeola-rubeola (Mr), rubeola-oreion (RM) şi MMR. MMR este indicat pentru imunizarea de rutină la 15 luni (nu se administrează la <1 an, cu excepţia cazului în care copilul a fost expus sau nu are imunocompetenţă). Acest lucru se datorează faptului că Abs matern interferează cu dezvoltarea imunităţii la vaccin la copiii mici. Dacă ROR se administrează la mai puţin de 1 an, este necesară revaccinarea la vârsta de 15 luni.

VACCIN VARICELA21-26-30

Varicela este cauzată de virusul varicelo-zosterian. În fiecare an, aproximativ 3,5 milioane de oameni din Statele Unite, majoritatea copii, contractă varicela. Incidenta atinge varful intre 3 si 9 ani. Varicela provoacă o erupţie cutanată generalizată, cu 300 până la 500 de leziuni asemănătoare veziculelor care apar pe scalp, faţă şi trunchi. Simptomele includ pierderea poftei de mâncare, stare de rău şi dureri de cap. Boala este de obicei benignă, dar poate duce la suprainfecţie bacteriană, pneumonie, encefalită şi sindrom Reye. Aproximativ 50 până la 100 de copii anterior sănătoşi mor din cauza bolii. Aproximativ 2% din toate cazurile apar la adulţi, care au simptome mai grave decât au copiii.

Vaccinul pentru varicelă (Varivax, Merck) este derivat din virusul viu de la un copil cu varicelă naturală. Virusul a fost atenuat prin trecerea printr-o serie de culturi de cobai şi celule umane. Preparatul final este un virus viu liofilizat, atenuat. Forma antigenului este virusul întreg. Tipul de antigen este proteina. Vaccinul este bine tolerat, având ca singure efecte secundare durerea şi roşeaţa la locul injectării. Vaccinul a demonstrat un succes extraordinar în reducerea infecţiilor. Indicaţiile sunt următoarele:

Vaccinul este recomandat copiilor cu vârsta cuprinsă între 12 luni şi 12 ani, în doză unică.

Adulţii care sunt expuşi la varicela trebuie să primească în continuare VZIG.

La persoanele în vârstă, vaccinul împotriva varicelei poate întări imunitatea la virusul varicelo-zosterian şi poate preveni sau atenua atacurile de herpes zoster (zona zoster).

VACCINURI ANTIHEPTICE30-40

Hepatita este un complex de boli care provoacă febră, greaţă, dureri abdominale, icter, insuficienţă hepatică şi deces. Există cinci tipuri recunoscute clinic (A, B, C, D şi E).

Vaccinul împotriva hepatitei A

Virusul hepatitei A (HAV; hepatită infecţioasă) provoacă o boală acută cu debut brusc. Sunt necesare aproximativ 15 până la 50 de zile de incubaţie înainte ca boala să devină vizibilă clinic. Semnul principal este icterul. Boala durează câteva săptămâni şi este urmată de o

recuperare completă. Hepatita A se transmite atunci când virusul este administrat pe cale orală. Calea fecal-oral şi contactul apropiat, alimentele nespălate şi apa contaminată reprezintă majoritatea căilor de transmitere. Calea sexuală anal-orală este, de asemenea, o cale de răspândire. Copiii sub vârsta de 3 ani nu prezintă frecvent simptome, dar pot transmite boala adulţilor din centrele de îngrijire a copiilor. O injecţie cu imunoglobulinei hepatitei A este o modalitate de a preveni boala, dar este eficientă doar pentru aproximativ 30 de zile.

Vaccinul împotriva hepatitei A (Havrix) este un preparat inactivat care este produs prin propagarea virusului în celule diploide umane cultivate şi apoi este inactivat cu formol. Forma antigenului este viruşi întregi lizaţi. Tipul de antigen este proteina. Cursul de imunizare implică două injecţii pe o perioadă de 4 săptămâni şi un rapel la 12 luni după prima injecţie. Indicaţiile sunt următoarele:

Persoane care călătoresc în afara Statelor Unite, cu excepţia Australiei, Canada, Japoniei, Noua Zeelandă şi Europa de Vest

Persoane cu boală hepatică cronică

Persoane care locuiesc într-o zonă de focar

Persoane care injectează medicamente

Persoane care desfăşoară activităţi sexuale cu risc ridicat

Lucrătorii de îngrijire a copiilor care îngrijesc copii sub 2 ani

Ţările în curs de dezvoltare cu o salubritate slabă

Efectele secundare sunt minore şi de obicei limitate la durere la locul injectării şi febră.

Vaccinul împotriva hepatitei B

VHB, cauza hepatitei serice, este o boală mult mai insidioasă, cronică, transmisă prin ace, contact cu mucoasele, sânge sau activitate sexuală cu risc crescut. Cel mai mare risc de contracţie a hepatitei B este în rândul consumatorilor de droguri intravenoase. Boala este legată de ciroză şi cancer de ficat. Există aproximativ 200.000 de cazuri noi raportate pe an în Statele Unite; dintre aceştia, 10% devin purtători, o cincime mor de ciroză şi 1.000 mor de cancer la ficat. Vaccinul împotriva hepatitei B a fost introdus pentru prima dată în 1981. Iniţial, a fost preparat ca un vaccin inactivat din plasmă de purtători/donatori umani, cu titru ridicat, verificaţi cu atenţie. În 1986, vaccinul ADN recombinant (rADN) (Engerix B, Recombivax) a fost introdus pe piaţă. Vaccinul ADNr conţine numai subunităţi virale şi poate fi utilizat împreună cu imunoglobulinei hepatitei B într-un cadru post-expunere pentru a creşte capacitatea gazdei de a rezista infecţiei. La adulţi, trebuie administrate trei doze, la 0, 1 şi 6 luni. La copii, vaccinul se administrează la naştere, la 1 lună şi la 9 luni. Administrarea poate fi întârziată la copiii prematuri al căror sistem imunitar nu este complet dezvoltat. Dacă nu este imunizat la naştere, copilul trebuie să primească trei doze

până la 18 luni. Dacă mama este pozitivă pentru hepatita B, vaccinul plus imunoglobulină trebuie administrat la naştere sau la scurt timp după naştere. Vaccinul este eficient în proporţie de 95% şi, de obicei, nu are efecte secundare. Au fost identificate mai multe grupuri cu risc ridicat: lucrători din domeniul sănătăţii, lucrători studenţi din domeniul sănătăţii, persoane care trăiesc în medii cu risc ridicat şi stomatologi. Aceştia ar trebui să primească un curs de trei doze de vaccin. În majoritatea celorlalte cazuri, un medic poate judeca dacă un pacient prezintă un risc ridicat sau nu. Efectele secundare ale vaccinului sunt minore.

Vaccinul împotriva hepatitei C

Virusul hepatitei C (VHC) a fost odată numit hepatită non-A, non-B, dar a fost recunoscut ca o entitate separată. Infecţia cu VHC se răspândeşte în principal pe cale parenterală (transfuzii) şi, spre deosebire de VHB, transmiterea materno-fetală şi sexuală sunt mai puţin frecvente. Infecţia acută poate prezenta puţine simptome; mai puţin de 25% dintre pacienţi dezvoltă hepatită în general. Administrarea de interferon alfa (IFN-a) în timpul fazei acute precoce poate vindeca majoritatea pacienţilor. Din păcate, 50% până la 60% dintre cei cu infecţie cu VHC dezvoltă hepatită cronică. Acest lucru se manifestă adesea prin creşteri periodice ale nivelului enzimelor hepatice. Ciroza se dezvoltă la 20% dintre bolnavii cronici; aceasta necesită de obicei 15 până la 20 de ani pentru a se dezvolta. Pacienţii cu VHC sunt expuşi riscului de carcinom hepatocelular. Se estimează că în Statele Unite apar între 150.000 şi 170.000 de cazuri noi pe an. Consumatorii de droguri intravenoase, pacienţii cu transfuzii şi lucrătorii din domeniul sănătăţii prezintă cel mai mare risc.

Dezvoltarea unui vaccin HCV sa dovedit dificilă, dar a fost realizată în 1998. Există 15 genotipuri, iar virusul îşi poate modula antigenele în corpul gazdei. Se spune că o nouă abordare care utilizează material genetic din virus, analogă cu cea a vaccinului antigripal, este promiţătoare.41

Hepatita E

Virusul hepatitei E (HEV) cauzează o boală care nu se poate distinge clinic de hepatita A. Simptomele includ stare de rău, anorexie, dureri abdominale, simptome asemănătoare artritei şi febră. Distingerea HEV de HAV trebuie făcută genetic. Perioada de incubaţie este de 2 până la 9 săptămâni. Boala este de obicei uşoară şi se rezolvă în 2 săptămâni, fără sechele. Rata mortalităţii este de 0,1% până la 1%, cu excepţia femeilor însărcinate, unde rata creşte la 20%. Nu au fost raportate focare în

VACCINUL ROTAVIRUS

Există un vaccin împotriva rotavirusului inclus în Programul recomandat de imunizare pentru copii. Acest vaccin este folosit pentru a oferi imunitate împotriva rotavirusului, cea mai frecventă cauză de diaree severă la copiii din Statele Unite. Toţi copiii au cel puţin o

infecţie cu rotavirus în primii 5 ani de viaţă, iar în această ţară sunt aproximativ 20 de decese pe an. Copiii cu vârsta cuprinsă între 3 şi 24 de luni au cele mai mari rate de boli severe şi spitalizare. Vaccinul rotavirus este un vaccin oral, administrat într-o serie de trei doze. Se recomandă ca vaccinul să fie administrat la vârsta de 2, 4 şi 6 luni. Cel mai frecvent efect secundar pare să fie febra.

VACCINUL PAPILOMAVIRUSULUI UMAN

Virusul papiloma uman (HPV) este un virus cu transmitere sexuală. Se transmite prin contact genital (cum ar fi sexul vaginal şi anal). Virusul poate fi transmis şi prin contact piele-la-piele. Cel puţin 50% dintre persoanele care au făcut sex vor avea HPV la un moment dat în viaţa lor. Majoritatea contractanţilor nu prezintă semne, iar HPV se poate rezolva de la sine, fără a cauza probleme de sănătate.

Oricine a avut vreodată contact genital cu o altă persoană poate avea HPV. Atât bărbaţii, cât şi femeile se pot contracta şi transmite adesea virusul fără să ştie. Deoarece este posibil să nu existe semne, o persoană poate avea HPV chiar dacă au trecut ani de când a făcut sex. O persoană are mai multe şanse de a contracta HPV dacă face sex la o vârstă fragedă, are mai mulţi parteneri sexuali sau are sex cu o persoană care a avut mulţi parteneri.

Există multe varietăţi de HPV. Nu toate provoacă probleme de sănătate. Unele tulpini de HPV cauzează veruci genitale sau cancer de col uterin. Tipurile HPV 16 şi 18 cauzează aproximativ 70% din cancerele de col uterin. HPV tipurile 6 şi 11 cauzează aproximativ 90% din verucile genitale. Nu există leac pentru virusul în sine. Există tratamente pentru verucile genitale, modificările cervicale şi cancerele de col uterin. La un pacient cu veruci genitale, chiar dacă este tratat, virusul poate fi încă prezent şi poate fi transmis partenerilor sexuali. Chiar dacă nu sunt trataţi, negii se pot rezolva, pot rămâne la fel, pot creşte în dimensiune sau pot creşte în număr. Astfel de veruci nu vor deveni canceroase. Toate femeile ar trebui să facă periodic teste Papanicolau. Testul Papanicolau caută modificări ale celulelor cauzate de HPV. Testul descoperă modificări ale celulelor devreme, astfel încât colul uterin poate fi tratat înainte ca celulele să devină canceroase. De asemenea, testul poate găsi cancerul în stadiile incipiente, astfel încât acesta poate fi tratat înainte ca acesta să devină prea grav. Doar rar un pacient va muri de cancer de col uterin dacă boala este depistată devreme. Există un test de diagnostic pentru HPV. Acest test este aprobat de Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) pentru testarea HPV la femeile de 30 de ani sau mai mult. Acest test poate fi capabil să localizeze HPV chiar înainte să apară modificări ale colului uterin. O persoană poate reduce şansele de a face HPV prin abstinenţă, limitând numărul de parteneri şi folosind prezervative.

Există un vaccin pentru HPV. Acest vaccin, comercializat sub numele de Gardasil, previne infecţia cu HPV de către subtipurile de virus 6, 11, 16 şi 18. Vaccinul este foarte sigur şi singurul efect secundar la un pacient ar putea fi o uşoară febră. Înroşirea şi iritaţia la locul injectării sunt, de asemenea, posibile. Vaccinul nu conţine virus HPV viu, aşa că este imposibil să obţineţi boala din vaccin. Gardasil este între 95% şi 100%

eficient împotriva tipurilor HPV 6, 11, 16 şi 18. Vaccinul este aprobat de FDA pentru fete şi femei cu vârsta cuprinsă între 9 şi 26 de ani. Cel mai bine este să faceţi vaccinul înainte de a deveni activ sexual. Vaccinul se administrează în regim de trei injecţii după prima injecţie. A doua injecţie se administrează 2 luni mai târziu şi este urmată de o a treia injecţie la 6 luni după prima injecţie. Vaccinul nu va trata sau vindeca HPV. Poate ajuta persoanele care au un tip de HPV să fie infectate cu alte tipuri. De exemplu, dacă pacientul are HPV de tip 6, acesta poate proteja acel pacient de contractarea tipului 16.

Vaccinuri bacteriene41-44

VACCIN PERTUSSIS

Pertussis, cunoscută şi sub numele de tuse convulsivă, este o infecţie foarte transmisibilă cauzată de B. pertussis. B. pertussis produce o endotoxină care provoacă un spectru de simptome la o gazdă. Pertussis apare în principal la copii şi nu există un tratament eficient odată ce boala devine manifestă. Endotoxina Bordetella atacă mucoasa traheală şi provoacă iritaţii extreme. Răspunsurile inflamatorii produc „inspiraţia convulsivă" caracteristică asociată cu pertussis. Ţesuturile umflate şi iritate pot duce la sufocare la copii. Tusea poate dura luni de zile şi este adesea numită „tuse de o sută de zile". Aproximativ 4.200 de cazuri de pertussis apar anual în Statele Unite. Pertussis este cel mai periculos pentru bebeluşi (mai mici de 1 an). Chiar şi cu cea mai bună îngrijire medicală de susţinere, apar complicaţii. Cel puţin 50% dintre pacienţii cu pertussis trebuie să fie spitalizaţi, 16% fac pneumonie, 2% dezvoltă convulsii şi 1 din 200 de copii moare sau are complicaţii pe tot parcursul vieţii.

Vaccinul antipertussis a fost foarte controversat în ultimii ani. Vaccinul iniţial a constat din bacili ucişi pertussis (B. pertussis) şi a fost considerat oarecum „murdar". Efectele secundare precum febra şi convulsiile au fost frecvente, iar autorităţile sanitare din Statele Unite, Japonia şi Regatul Unit au decis că riscul vaccinului depăşeşte riscul de a contracta boala. În toate aceste trei ţări, vaccinul pertussis a fost eliminat din programele de imunizare de rutină. Aproape imediat, pertussis, care fusese ţinut în frâu, a început să apară în epidemii. În 1992, a fost dezvoltat un nou vaccin care constă din fracţii bacteriene, combinate cu toxoizi tetanos şi difteric. Acest vaccin, numit Acell-Immun, sau difterie-tetanos-pertussis acelular (DTaP), este sigur şi extrem de eficient şi a fost adăugat la programul de imunizare de rutină. Vaccinul este adsorbit şi este utilizat pentru imunizarea de rutină ca preparat polivalent difterie-tetanos-pertussis (DTP) (la 2, 4, 6 şi 15 luni şi la 4-6 ani). Vaccinarea pertussis este recomandată pentru majoritatea copiilor. Există, de asemenea, pe piaţă un vaccin împotriva difteriei-tetanos împotriva pertussis cu celule întregi (DTwP), dar se consideră că are efecte secundare mai mari decât DTaP. În cele din urmă, un preparat de vaccin DTaP/Hib este pe piaţă şi este recomandat pentru utilizare doar ca a patra doză din serie. În prezent, singura indicaţie este inducerea imunităţii active împotriva toxinelor difterice şi tetanos şi a pertussis de la vârsta de 6 săptămâni până la a şaptea aniversare.

VACCIN CONJUGAT INFLUENZA HAEMOPHILUS TIP B

Hib provoacă cel mai frecvent tip de meningită bacteriană şi este o cauză majoră a bolilor sistemice la copiii mai mici de 6 ani. Şansele de a contracta boala sunt de aproximativ 1 la 200. Dintre aceşti contractaţi, 60% dintre toţi pacienţii dezvoltă meningită, în timp ce 40% prezintă semne sistemice. Hib este o problemă enormă în grădiniţele, unde riscul de a contracta boala este de 400 de ori mai mare decât în populaţia generală. Hib are o rată a mortalităţii de aproximativ 10% şi o treime din toţi supravieţuitorii au un fel de leziuni permanente, cum ar fi pierderea auzului, orbirea sau tulburările de vedere. Hib poate provoca, de asemenea, o inflamaţie a gâtului care duce la sufocare fatală sau infecţii ale urechilor, articulaţiilor şi ale pielii.

Hib-CV este o polizaharidă capsulară sterilă, liofilizată, din vaccinul Hib, conjugată la diferite fragmente de proteine. Tipul de antigen este polizaharidă (fosforibozil ribitol fosfat) conjugat cu proteine. Conjugarea produce un răspuns mai puternic şi de durată prin efectul adjuvant. Hib-CV este sigur şi aproape complet eficient şi este o parte obligatorie a programului de imunizare a copilăriei. Diferitele forme de Hib-CV de pe piaţă nu sunt echivalente generic. Indicaţiile sunt următoarele:

Inducerea imunităţii active dobândite artificial împotriva bolilor invazive cauzate de Hib încapsulat

Imunizarea de rutină a tuturor copiilor începând cu vârsta de 2 luni, recomandată în Statele Unite

Imunizarea grupurilor de risc, inclusiv copiii care frecventează centrele de zi, persoanele cu statut socioeconomic scăzut şi contactele casnice ale cazurilor de Hib

VACCIN TUBERCULOZĂ

Tuberculoza (TB) este o boală gravă cauzată de Mycobacterium tuberculosis. Organismul se stabileşte în plămâni şi formează abcese cu pereţi care protejează bacteria de sistemul imunitar. Boala este diagnosticată printr-o radiografie toracică. Până în anii 1940, persoanele cu TBC erau trimise în sanatorii, spitale speciale pentru a izola bolnavii de TBC. Vaccinul este denumit vaccin cu bacilul Calmette-Guerin (BCG) şi este o tulpină vie/atenuată de Mycobacterium bovis. Forma antigenică este întreaga bacterie, iar tipul de antigen este proteina. Vaccinul are o eficacitate îndoielnică şi a fost considerat eficient doar între 50% şi 77%. Durata protecţiei este foarte discutabilă. Incidenţa TB în Statele Unite este atât de scăzută încât vaccinul nu este indicat în majoritatea cazurilor. Indicatiile sunt:

Inducerea imunităţii active dobândite artificial împotriva M. tuberculosis var. hominis pentru a reduce riscul de complicaţii grave din TBC

Recomandat pentru testul cutanat al derivatului proteic purificat al tuberculinei (PPD) - sugari şi copii negativi cu risc crescut de expunere intimă şi prelungită la pacienţi trataţi în mod persistent sau trataţi ineficient cu TB pulmonară infecţioasă

Persoanele care sunt expuse în mod continuu la pacienţii cu TB, care au micobacterii rezistente la izoniazidă şi rifampină şi care nu pot fi îndepărtate de la sursa de expunere

Lucrătorii din domeniul sănătăţii într-un mediu în care o proporţie mare de izolate de M. tuberculosis sunt rezistente atât la izoniazidă (INH) cât şi la rifampină, unde există o mare posibilitate de transmitere a infecţiei şi în care procedurile de control al infecţiei au eşuat

Un efect advers al vaccinului BCG include un test cutanat TB pozitiv. O veziculă roşie se formează în decurs de 7 până la 10 zile, apoi se ulcerează şi se cicatrici în decurs de 6 luni. BCG este un vaccin viu, aşa că nu poate fi administrat la pacienţii cu imunosupresie, la pacienţii cu arsuri sau la femeile însărcinate decât dacă sunt expuse (şi chiar şi atunci nu în primul trimestru).

VACCIN HOLERA

Holera este o boală cauzată de Vibrio cholerae care se prezintă ca diaree severă, apoasă, cauzată de o enterotoxină secretată de serotipul 01 al V. cholerae. Boala apare în pandemii din India, Bangladesh, Peru şi America Latină. Organismele nu invadează niciodată epiteliul enteric; în schimb, ele rămân în lumen şi îşi secretă enterotoxina. Există aproximativ 17 gene asociate virulenţei cunoscute necesare pentru colonizare şi secreţia de toxine. Diareea secretorie este cauzată de eliberarea unei enterotoxine numită toxină holeră, care este aproape identică cu enterotoxina E. coli. Este compus din cinci peptide de legare B şi o peptidă catalitică A. Peptidele B se leagă de gangliozida GM1 de pe suprafaţa celulelor epiteliale, punând în mişcare o serie de evenimente care provoacă diaree. Vaccinul constă din celule întregi de V. cholerae 01 care au fost inactivate. Forma de antigen a vaccinului este bacteria întreagă, iar tipul de antigen este toxina proteică şi lipopolizaharidă. Indicaţiile sunt următoarele:

Inducerea imunităţii active împotriva holerei, cum ar fi la persoanele care călătoresc sau locuiesc în zone epidemice sau endemice

Persoane care locuiesc în zonele în care holera este endemică

VACCIN POLIZACHARID MENINGOCOCIC45

Vaccinul meningococic este un vaccin inactivat compus din fragmente de polizaharide capsulare ale Neisseria meningitidis. Există patru serotipuri de polizaharide reprezentate în vaccin: A, C, Y şi W-135. Polizaharida de tip A constă dintr-un polimer de N-acetil-O-manozamină fosfat; polizaharida din grupa C este în principal acid N-acetil-O-acetilneuraminic. Antigenii sunt conjugaţi cu purtător de toxoid difteric. Indicaţiile sunt următoarele:

Inducerea imunităţii active împotriva tulpinilor selectate de N. meningitidis

Recruţi militari în timpul pregătirii de bază

Bobocii de facultate şi cei care locuiesc în cămine

Călătorii în țări cu boală meningococică epidemică

Contacte casnice sau instituționale ale celor cu boală meningococică

Persoane imunodeprimate (HIV, Streptococcus pneumoniae)

Pentru a opri anumite focare de meningococ de grup C

Persoane cu vârsta cuprinsă între 2 și 55 de ani cu risc de boală meningococică invazivă

VACCIN PNEUMOCOC

Pneumococul este cunoscut și ca S. pneumoniae sau diplococ. Microorganismul se protejează de sistemul imunitar producând o polizaharidă capsulară care este foarte antigenică. Această polizaharidă este utilizată pentru prepararea vaccinului. Forma de antigen a vaccinului pneumococic este fragmentele de polizaharide capsulare, iar tipul de antigen este un amestec de polizaharide. Antigenul este 23-valent. Următoarele sunt indicații:

Inducerea imunității active împotriva bolii pneumococice cauzate de tipurile de antigen pneumococic incluse în vaccin (vaccinul protejează împotriva pneumoniei pneumococice, bacteriemiei pneumococice și a altor infecții pneumococice)

Toți adulții de cel puțin 65 de ani

Toate persoanele imunocompetente care prezintă un risc crescut de boală din cauza stărilor patologice

Copii de cel puțin 2 ani cu boală cronică asociată cu risc crescut de boală pneumococică sau complicații ale acesteia

Toxoizi

Toxoizii sunt toxine detoxificate folosite pentru a iniția imunitatea activă (adică, pentru a crea o antitoxină). Ele sunt de obicei produse prin tratarea cu formaldehidă a toxinei. Sunt sigure și indiscutabil eficiente.

STARE DE BOALA

Toate aceste boli sunt produse nu de o bacterie, ci de o exotoxină produsă de acel organism. De exemplu, exotoxine puternice sunt produse de Corynebacterium diphtheriae și C. tetani. Exotoxinele sunt partea cea mai gravă a bolii. În ambele stări de boală descrise anterior, supraviețuirea nu conferă imunitate la infecțiile ulterioare, așa că sunt necesare amplificatoare de vaccin pe viață.

În difterie, exotoxina determină producerea unei pseudomembrane în gât; membrana adera apoi la amigdale. Organismul eliberează o exotoxină puternică care provoacă dureri de cap,

slăbiciune, febră şi adenită. Difteria severă are o rată a mortalităţii de 10%. Doar câteva cazuri pe an sunt raportate în Statele Unite.

Tetanusul este cauzat de o rană a pielii cu condiţii anaerobe la locul rănii. Este produsă o exotoxină puternică (tetanospasmină) care atacă sistemul nervos. Primul semn de boală este rigiditatea maxilarului; în cele din urmă, maxilarul devine fix (lockjaw). Boala este în esenţă un spasm tonic persistent al muşchilor voluntari. Decesul din cauza tetanosului este de obicei prin asfixie. Chiar şi cu un tratament de susţinere, tetanosul este mortal în aproximativ 30% în Statele Unite. Recuperarea necesită spitalizare prelungită. Au fost raportate 50 până la 90 de cazuri pe an în Statele Unite din 1975. Nu există imunitate naturală la exotoxină. Regula generală este să urmaţi cu atenţie programul de imunizare pentru copilărie şi să imunizaţi toate persoanele cu statut de imunizare discutabil. Adulţii au nevoie de un rapel la fiecare 10 ani; pacienţii care nu-şi pot aminti ultimul lor sunt datoraţi pentru altul.

TOXOIDE UTILIZATE CLINIC

Toxoid tetanic adsorbit

Tetanusul este o boală cunoscută şi sub numele de lockjaw. Organismul cauzal este bacteria anaerobă formatoare de spori C. tetani. Organismul din toxoid, toxoid tetanic adsorbit (T, adsorbit), este desemnat inactivat. Forma antigenului este toxoid, iar tipul antigenului este proteina. Acest toxoid durează aproximativ 10 ani. Se recomandă un rapel dacă este rănit sau la fiecare 5 ani. Reacţiile, altele decât durerea la locul injectării, sunt rare. Toxoidul tetanic fluid este recomandat doar persoanelor rare care sunt hipersensibile la adjuvantul de aluminiu.

Toxoid difteric şi tetanic adsorbit

Acest lucru este recomandat copiilor sub 7 ani care nu ar trebui să primească vaccinul pertussis (denumit DT).

Program de imunizare recomandat pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 0 şi 6 ani-Statele Unite ale Americii • 2009

Pentru cei care rămân în urmă sau încep târziu, consultaţi programul de recuperare

Figura 5.11 • Programul de imunizare recomandat pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 0 şi 6 ani—

Statele Unite ale Americii, 2009. (Disponibil la: http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/child-schedule.htm#printable. Accesat la 23 ianuarie 2009.)

Toxoid tetanos şi difteric adsorbit pentru adulţi

Toxoid tetanos şi difteric adsorbit pentru adulţi (denumit Td) este pentru copiii mai mari de 7 ani şi pentru adulţi. Are un nivel mai scăzut de toxoid difteric (1/15), deoarece copiii mai mari sunt mult mai sensibili la „D". Se foloseşte pentru imunizarea şcolarilor.

DTP

DTP este toxoizi D şi T cu vaccin antipertussis.

DTP Adsorbit

DTP adsorbit este utilizat pentru vaccinarea precoce a sugarilor în doze repetate, începând cu 2 până la 3 luni.

Copilăria de rutină

Programul de imunizare

Figurile 5.11, 5.12 şi 5.13 arată Programul de imunizare de rutină a copiilor, elaborat de Comitetul consultativ pentru practicile de imunizare (2009). Acest program trebuie respectat pentru toţi copiii şi tinerii, indiferent de circumstanţele economice. Cele trei diagrame arată programul pentru copiii cu vârsta de la naştere până la 6 ani (Fig. 5.11), 7 până la 18 ani (Fig. 5.12) şi programul de recuperare atunci când dozele de vaccin sunt omise (Fig. 5.13).

O NOI TEHNOLOGII DE VACCIN: TEHNOLOGIE AJUVANTĂ

În ciuda istoriei lungi a vaccinurilor, doar câţiva adjuvanţi şi sisteme de administrare a vaccinurilor au fost autorizate pentru uz uman. Există mai multe motive pentru aceasta. Vaccinurile bazate pe organisme vii atenuate sunt invazive şi sunt livrate eficient către APC. Componentele recunoscute de tipar ale agenţilor patogeni celulari sunt recunoscute de sistemul imunitar înnăscut şi declanşează un răspuns înnăscut. Odată cu tendinţa de utilizare a vaccinurilor subunităţilor şi a antigenelor izolate, potenţiatoarele imune şi sistemele de livrare au devenit probleme majore în tehnologia vaccinurilor.

Figura 5.12 • Programul de imunizare recomandat pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 7 şi 18 ani—Statele Unite ale Americii, 2009. (Disponibil la: http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/child-schedule.htm#printable. Accesat la 23 ianuarie 2009.)

Tabelul de mai jos oferă programe de recuperare şi intervalele minime dintre doze pentru copiii ale căror vaccinări au fost amânate. O serie de vaccin nu trebuie reluată, indiferent de timpul care a trecut între doze. Utilizaţi secţiunea adecvată vârstei copilului.

Figura 5.13 • Programul de recuperare a imunizării pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 4 luni şi 18 ani care încep cu întârziere sau care au mai mult de 1 lună în urmă. (Disponibil la: http://www.cdc.goV/vaccines/recs/schedules/child-schedule.htm#printable. Accesat la 23 ianuarie 2009.)

Există o serie de obstacole semnificative în calea dezvoltării vaccinurilor moderne. Vaccinurile slab optimizate trebuie îmbunătăţite. Sunt obligatorii vaccinuri noi pentru imunizarea împotriva bolilor pentru care nu există vaccinuri. Este necesar să se poată răspunde rapid cu vaccinuri la organismele patogene nou în curs de dezvoltare. Elementele primare ale vaccinurilor utile sunt antigenul (împotriva căruia este declanşat răspunsul imun adaptativ), imunostimulatorii care activează sistemul imunitar înnăscut şi sistemele de livrare care vizează vaccinurile către locul corespunzător în timp util.

Antigene

Organisme întregi inactivate sau atenuate sau un amestec de diverse tulpini

Proteine izolate şi purificate, glicoproteine şi carbohidraţi

Proteine recombinante şi glicoproteine

Potenţiatori imunitari

Produse bacteriene

Toxine şi lipide

Acizi nucleici

Peptidoglicani

Carbohidraţi, peptide

Citokine şi hormoni

Molecule mici

Sisteme de livrare

Săruri minerale

Surfactanţi

Microparticule sintetice

Emulsii ulei-în-apă

Lipozomi

În proiectarea unui vaccin, în primul rând, este necesar un antigen. Antigenul este specia împotriva căreia este vizat un răspuns imun anamnestic. În multe cazuri, selecţia antigenului este confundată de o multitudine care oferă mulţi antigeni potenţiali din care să aleagă. Agenţii patogeni bacterieni prezintă adesea această multiplicitate. Modul în care este prezentat antigenul este de asemenea important. Poate fi necesară menţinerea unei structuri terţiare tridimensionale specifice pentru ca antigenul să fie recunoscut.

Nu a fost întotdeauna apreciat la sistemul imunitar înnăscut, trebuie stimulat pentru a modula răspunsul imun adaptativ. Adjuvanţii, care stimulează răspunsurile imune înnăscute timpurii, ajută la stimularea unui răspuns imun adaptativ puternic şi extins. Natura sistemelor de livrare a vaccinurilor care vizează vaccinurile către celulele imune adecvate este importantă pentru a obţine stimularea necesară a sistemului imunitar.

Sistemul imunitar funcţional este compus din două componente principale. Sistemul imunitar înnăscut a evoluat pentru a răspunde în câteva minute, în primul rând la modelele moleculare găsite în agenţii patogeni microbieni. Răspunsul imun adaptiv se dezvoltă lent, pe parcursul zilelor sau săptămânilor şi generează răspunsuri foarte specifice bazate pe anticorpi vizaţi împotriva antigenelor unui agent patogen. Răspunsul înnăscut este prima linie de apărare. Imunitatea adaptivă utilizează selecţia şi expansiunea clonală a celulelor imune care conţin gene specifice receptorilor rearanjate somatic (receptori de celule T şi B) care recunosc antigenul de la agentul patogen. Acest răspuns este specific şi de lungă durată (memorie imunologică). Răspunsurile imune înnăscute conduc la o explozie rapidă a citokinelor inflamatorii şi la activarea APC-urilor, cum ar fi macrofagele şi celulele dendritice (DC). Aceste răspunsuri nu sunt clonale şi conduc la o condiţionare a sistemului imunitar pentru dezvoltarea ulterioară a răspunsurilor imune adaptative specifice.

Răspunsul imun înnăscut trebuie să fie capabil să distingă microbii patogeni de autocomponentele. Pentru a face acest lucru, sistemul imunitar înnăscut depinde de nişte receptori destul de constanti care detectează semnături specifice de la agenţi patogeni. Aceste semnături au fost foarte conservate de-a lungul evoluţiei. Semnăturile sunt denumite modele moleculare asociate patogenului (PAMP). S-a demonstrat că atunci când se includ substanţe PAMP în vaccinurile experimentale, se dezvoltă un răspuns imun adaptativ puternic şi de lungă durată. PAMP-urile sunt recunoscute de receptorii specifici de recunoaştere a modelelor. Au fost identificaţi un număr de astfel de receptori. Ele sunt exprimate pe neutrofile, macrofage, DC şi celule naturale ucigaşe, precum şi celulele B din celulele neimunologice, cum ar fi celulele epiteliale şi endoteliale. Când PAMP-urile se leagă de receptorii de recunoaştere a modelului, celulele care poartă receptorii de recunoaştere a modelului sunt activate şi încep să secrete chemokine şi citokine şi induc maturarea şi chemotaxia altor celule imune. Luate împreună, se creează mediul inflamator. Această inflamaţie susţine dezvoltarea răspunsurilor imune adaptative.

Ce sunt receptorii de recunoaştere a modelelor? Practic, aceştia sunt receptori care nu induc fagocitoză, cum ar fi receptorii Toll-like (TLR) şi proteinele din domeniul de oligomerizare a nucleotidelor (NOD). Ei pot fi, de asemenea, receptori care induc fagocitoza, cum ar fi receptorii de manoză, receptorii scavenger şi receptorii ^-glucan. Aceşti receptori recunosc direct liganzii de pe suprafaţa microbilor patogeni şi îi fac să fie înghiţiţi de celule capabile de fagocitoză, cum ar fi macrofagele. Receptorii nefagocitari care au recunoscut PAMP-urile pot fi extracelulari (TLR) sau intracelulari (proteine NOD). Activarea acestor receptori conduce la o cascadă de transducţie a semnalului care activează factorii de transcripţie care au ca rezultat exprimarea citokinelor inflamatorii şi a altor procese de activare celulară. Aceste procese au fost revizuite anterior. Se ştie acum că semnalizarea sistemului imunitar înnăscut implică un efect extrem de complex al proteinelor transmembranare şi intracelulare. Acestea sunt cele care oferă un set extins de ţinte posibile pentru adjuvanţii vaccinului.

Cum duce imunitatea înnăscută la condiţionarea răspunsului imun adaptativ? Semnalizarea receptorilor de recunoaştere a modelelor determină activarea factorilor de transcripţie cum

ar fi NF-kB şi IRF3 (factorul de reglare a interferonului 3). Activarea acestor receptori de recunoaştere a modelelor produce mediul inflamator necesar care susţine dezvoltarea rapidă a apărării gazdei. NF-kB controlează expresia citokinelor proinflamatorii, cum ar fi IL-1^ şi TNF-a, în timp ce IRF3 provoacă producţia de interferon antiviral de tip 1 (IFN-a şi IFN-B). S-a demonstrat că porţiuni din răspunsul imun înnăscut sunt absolut esenţiale pentru dezvoltarea imunităţii specifice antigenului. Prin urmare, elementele răspunsului imun înnăscut sunt ţinte potenţiale pentru antigenele vaccinului.

Un adjuvant adecvat poate spori eficacitatea unui vaccin prin accelerarea generării unui răspuns imun formidabil. În plus, adjuvantul poate provoca răspunsuri venoase pentru o durată mai lungă şi poate induce răspunsuri imune locale ale mucoasei, toate care generează anticorpi cu aviditate şi capacitate de neutralizare crescute. De asemenea, un adjuvant poate provoca limfocite T citotoxice, sporind răspunsurile imune la persoanele cu sisteme imunitare slăbite, cum ar fi copiii, vârstnicii sau adulţii imunodeprimaţi. Adjuvanţii pot fi importanţi în producţia comercială de vaccinuri prin reducerea cantităţii de antigen care este necesară pentru a genera un răspuns imun robust, reducând astfel costul vaccinului. O bună definiţie funcţională a unui adjuvant este o componentă adăugată la un vaccin şi sporeşte imunogenitatea antigenelor in vivo. Este foarte comună clasificarea adjuvanţilor în funcţie de două tipuri de sisteme. Potenţiatorii imunităţii tind să activeze direct imunitatea înnăscută. Un bun potenţator imunitar ar putea facilita dezvoltarea citokinelor sau poate reacţiona prin receptorii de recunoaştere a modelelor (care pot fi componente ale peretelui celular bacterian). Un sistem de livrare, cum ar fi o emulsie sau o microparticulă, poate ţinti antigenele vaccinului în mod selectiv către APC şi poate plasa antigenele şi potenţiatorii imunitari în aceeaşi locaţie unde pot face cel mai bine. S-a demonstrat că alegerea unui bun potenţator imunitar şi a unui sistem de livrare poate îmbunătăţi răspunsurile imune specifice antigenului in vivo. Acest lucru poate fi foarte important în dezvoltarea vaccinurilor subunităţilor, care generează de obicei o imunitate de nivel scăzut. Un amestec de potenţiatori imunitari, sistemul de livrare şi antigen, poate optimiza răspunsul imun.

Adjuvanţii actuali care sunt autorizaţi pentru utilizare la om sunt sărurile minerale precum aluminiul şi calciul. Mai mulţi antigeni bacterieni şi virali au fost adsorbiţi pe săruri de aluminiu şi calciu. Alte tipuri de adjuvanţi includ emulsie şi adjuvanţi surfactanţi, vehicule de livrare a particulelor, derivaţi microbieni cum ar fi lipida A şi DC şi citokine. Aceşti din urmă agenţi nu au fost autorizaţi pentru utilizare la oameni în prezent, dar mulţi dintre aceştia sunt utilizaţi în studiile clinice în prezent. Într-adevăr, dezvoltarea vaccinurilor s-a concentrat istoric pe îmbunătăţirea răspunsurilor Ab şi nu a sistemului imunitar înnăscut. Deci, majoritatea antigenelor utilizate în mod obişnuit cresc titrurile serice de Ab, dar nu fac nimic pentru a provoca răspunsul imun înnăscut. Cerinţa pentru vaccinuri împotriva bolilor cronice, cum ar fi HIV, HCV, TB şi virusul herpes simplex, precum şi cancerul, a determinat cercetătorii să-şi concentreze eforturile pe generarea de răspunsuri imune celulare. Adjuvanţii care provoacă acest efect sunt dezvoltaţi şi testaţi clinic în prezent. O nouă recunoaştere a imunobiologiei TLR şi a receptorilor de recunoaştere a modelelor în general,

a celulelor imunoreglatoare şi a celulelor imunităţii înnăscute şi active şi a rolurilor lor în răspunsul şi curăţarea bolilor specifice oferă fundalul dezvoltării lor.

Cea mai mare parte a cercetării în dezvoltarea vaccinurilor până în prezent a vizat găsirea de noi antigene care pot fi utilizate pentru protecţia împotriva bolilor şi modalităţi prin care acestea pot fi prezentate sistemului imunitar. Din acest motiv, doar câteva sisteme de livrare, cum ar fi sărurile de aluminiu şi uleiul şi apa

au fost investigate emulsiile. În prezent, nu au fost aprobaţi potenţiatori imunitari pentru utilizare umană în vaccinurile profilactice. Există mai multe motive pentru această situaţie, dar principalul pare să fie îngrijorarea cu privire la toxicitatea acestor agenţi. Cercetările din ultimii câţiva ani s-au concentrat pe dezvoltarea strategiilor de descoperire a potenţatorilor imunitari. Într-adevăr, metodele de screening cu randament ridicat care sunt utilizate în dezvoltarea de noi medicamente sunt aplicate potenţiatorilor imunitari şi în dezvoltarea adjuvanţilor de vaccin.

Deşi este adevărat că majoritatea PAMP-urilor naturale se bazează pe polizaharide, acizi nucleici sau lipide, s-a demonstrat că peptidele pot activa diverşi receptori de recunoaştere a modelelor. Prin urmare, modulatorii imuno pot fi bazaţi pe peptide simple. Această recunoaştere deschide posibilitatea examinării bibliotecilor de peptide produse prin sinteza combinatorie de peptide pentru generarea de noi liganzi peptidici ai receptorilor de recunoaştere a modelelor. Desigur, utilizarea peptidelor nu este lipsită de dificultăţi. Peptidele prezintă profiluri farmacocinetice, biodisponibilitate scăzută şi degradare in vivo. Ca şi în cazul altor peptide biologice care sunt testate ca medicamente, utilizarea pe scară largă ar putea fi restricţionată.

O altă posibilitate de dezvoltare a unui adjuvant se concentrează pe utilizarea DC, despre care se ştie că oferă răspunsuri limfocitelor de potenţă. DC sunt investigate în vaccinuri împotriva diferitelor tipuri de cancer. Dificultatea şi costurile implicate în prepararea adjuvanţilor de vaccin pe bază de celule vor restricţiona probabil utilizarea acestora în vaccinurile profilactice. Ele vor fi, totuşi, probabil utilizate în vaccinările terapeutice. Câţiva liganzi TLR, cum ar fi lipopolizaharida, au fost testaţi pentru capacitatea lor de a activa DC pentru a produce molecule stimulatoare şi chemotaxie. S-a demonstrat că DC-urile cresc răspunsurile celulelor T şi pot bloca efectele inhibitoare ale celulelor reglatoare. DC produc, de asemenea, migrarea şi recrutarea celulelor ucigaşe naturale către ganglionii limfatici pentru a furniza stimularea interferonului necesar pentru polarizarea celulelor T-helper.

Există multe bariere care trebuie depăşite în dezvoltarea adjuvanţilor pentru vaccinare. Datorită necesităţii unor răspunsuri imune calitativ specifice, niciun adjuvant nu va fi util în general. Într-adevăr, va fi necesar să se utilizeze antigene pe o bază personalizată pentru diferite condiţii. Dozarea adjuvanţilor conform uneia dintre căile de administrare disponibile în prezent poate să nu funcţioneze pentru molecule mici şi poate fi necesar ca formulări specializate să fie dezvoltate pentru livrarea adjuvantului în celule şi pentru reţinerea la locul de injectare. Activarea foarte puternică a răspunsului imun înnăscut poate provoca efecte secundare toxice şi, prin urmare, poate necesita metode pentru a preveni

difuzia de la locul injectării. Deoarece unele dintre ţintele sistemului imunitar înnăscut sunt potenţiatori intracelulari, poate fi necesar să fie permeabili la membrană şi stabili metabolic. În cele din urmă, liniile directoare de reglementare pentru autorizarea noilor adjuvanţi sunt încă în curs de dezvoltare. Nu se ştie care este domeniul de aplicare a trei teste clinice şi teste de toxicitate pentru aprobarea adjuvantului.

Deşi există o acceptare din ce în ce mai mare de către agenţiile de reglementare şi producătorii comerciali de vaccinuri că sunt necesari adjuvanţi îmbunătăţiţi de vaccin pentru a face faţă provocărilor bolilor infecţioase în viitor, noile tehnologii poartă incertitudinea riscurilor necunoscute şi prezintă siguranţa şi obstacolele de reglementare care vor fi întâlnite cu potenţiatorii imunitari noi şi sistemele de livrare, formulările finale de vaccin pot fi semnificative şi sunt încă definite. Accentul cheie ar trebui să fie pe separarea potenţialelor creşteri ale toxicităţii imune de imunogenitatea îmbunătăţită oferită de adjuvanţii vaccinului.

0 NOI TEHNOLOGII DE VACCIN:

VACCINURI CU ACID NUCLEIC

Acizii nucleici liberi (dezvăluiţi de orice componentă a proteinei, carbohidraţilor sau lipidelor) sunt imunostimulatori şi, în principiu, pot fi utilizaţi ca vaccinuri. Moleculele scurte de ADN şi ARN sunt relativ simplu de sintetizat şi pot fi adaptate pentru a imuniza împotriva infecţiilor bacteriene şi virale şi a cancerelor. După administrare (dintr-un „pistol genetic" sau prin injectare în piele sau muşchi în soluţie sau suspensie ca vaccinurile convenţionale) vaccinurile genetice sunt preluate şi traduse în proteine de către celulele gazdă. Proteina, generată in situ, acţionează ca un antigen şi declanşează sistemul imunitar. Deoarece acizilor nucleici nu le lipseşte proteina de înveliş, aşa cum ar fi prezentă în viruşi, ei nu sunt susceptibili la reacţii de neutralizare Ab care le-ar putea reduce eficacitatea.

Intrarea în celulele gazdă prezintă o problemă. Pe de o parte, ADN-ul poate fi preluat spontan de celule, apoi transcris şi tradus pentru a produce proteine. Procesul de preluare poate fi ineficient. Lipidele cationice au fost testate pentru a facilita mişcarea ADN-ului (ca complex) prin celule şi membranele nucleare. S-a constatat că acestea funcţionează destul de bine în unele cazuri. Alte căi de administrare se concentrează pe suprafeţele mucoase ale plămânilor, tractului digestiv şi sistemelor reproductive. Deoarece suprafeţele mucoasei reprezintă bariere importante în calea infecţiei şi transmiterii bolilor infecţioase, acestea oferă posibilităţi importante de administrare a vaccinului genetic.

O descriere tipică a modului în care funcţionează un vaccin genetic implică DC specializate, derivate din măduva osoasă. DC sunt cele mai puternice APC ale sistemului imunitar. Antigenul poate fi dobândit de către DC în trei moduri principale. Ele pot fi transfectate direct prin vaccinuri cu acid nucleic. De asemenea, se ştie că DC-urile dobândesc antigenul solubil din spaţiile interstiţiale care a fost secretat sau eliberat de celulele transfectate. DC pot, de asemenea, înghiţi celule întregi care au fost rănite sau ucise ca urmare a vaccinului sau a funcţiei sale. Odată ce antigenul a fost preluat de către DC, acesta este prezentat pe

suprafeţele lor celulare. Apoi, DC-urile exprimă şi elaborează molecule de adeziune la suprafaţă şi receptori de chemokine care le determină să migreze către organele limfatice. În aceste organe DC-urile sunt cele mai eficiente în activarea răspunsurilor imune. S-a propus că moartea celulară indusă de transfecţia celulelor gazdă prin vaccinuri este semnalul pentru activarea DC prin furnizarea de „semnale de pericol" acelor celule. Efectul acestor semnale de pericol modulează mai puternic răspunsul imun.

Noile cercetări au sugerat că ADN-ul gol bazat pe replicon de virus asigură o activare mai puternică şi mai semnificativă a sistemului imunitar decât o face ADN-ul sau ARN-ul în sine.

În ciuda o mulțime de posibilităţi atractive prezentate de vaccinurile cu acid nucleic, niciun vector de acid nucleic nu a fost aprobaţi pentru utilizare la om. Datele umane lipsesc, iar vaccinurile cu acid nucleic nu au fost demonstrate fără echivoc că au o eficacitate semnificativă în prevenirea sau tratamentul (ca vaccinuri terapeutice) a bolilor infecțioase sau a cancerelor. Imunizarea cu acizi nucleici liberi este relativ ineficientă, iar vectorii virali induc în general un răspuns imun mult mai mare decât vaccinurile cu acid nucleic. Proteina învelişului viral creşte dramatic eficienţa de replicare a virusului. Acizii nucleici goi nu posedă această caracteristică. În ciuda faptului că nu au fost dovedite la om în prezent, vaccinurile genetice reprezintă o zonă fertilă pentru cercetarea vaccinurilor. Probabil, pe măsură ce cercetarea continuă, problemele legate de utilizarea vaccinurilor cu acid nucleic vor fi depăşite.

Care este natura chimică a unui antigen?

Descrieţi diferitele tipuri de vaccinuri.

Ce este un „determinant antigenic"?

Descrieţi diferitele moduri în care pot fi preparate vaccinuri.

Care este diferenţa dintre celulele T şi celulele B?

Care sunt funcţiile complexelor majore de histocompatibilitate (MHC-I şi MHC-II) în programarea sistemului imunitar?

Care este răspunsul anamnestic? Cum evoluează răspunsul anamnestic cu provocările repetate ale vaccinului sau antigenului?

De ce nu se mai recomandă vaccinul împotriva variolei pentru uz general?

Cum funcţionează vaccinurile cu acid nucleic?

Ce este un adjuvant? Cum modifică adjuvanţii răspunsul imun la un antigen?

REFERINȚE

Grabenstein, JD: Imunofacte. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2002, pp. 3-8.

Shen, WG şi Louie, SG: Imunologie pentru studenţii la farmacie. Newark, NJ, Harwood Academic Publishers, 2000, p. 2.

Shen, WG şi Louie, SG: Imunologie pentru studenţii la farmacie. Newark, NJ, Harwood Academic Publishers, 2000, pp. 10-11.

Hall, PD şi Tami, JA: Funcţia şi evaluarea sistemului imunitar. În Di Piro, JT, et al. (eds.). Farmacoterapia, o abordare patofiziologică, ed. a 3-a. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1997, pp. 1647-1660 (şi referinţele din acestea).

Cremers, N.: Antigeni, anticorpi şi complement: natura şi interacţiunea lor. În Burrows, W. (ed.). Manual de microbiologie, ed. 20. Philadelphia, WB Saunders, 1973, p. 303-347.

Leder, P.: Sci. A.m. 247:72-83, 1982.

Gilbert, P.: Fundamentele imunologiei. În Hugo, WB şi Russell, AD (eds.). Microbiologie farmaceutică, ed. a IV-a. Londra, Blackwell, 1987.

Bussert, PD: Sci. A.m. 246:82-95, 1981.

Hood, L.: Sistemul imunitar. În Alberts, B., et al. (eds.). Biologia moleculară a celulei. New York, Garland, 1983, p. 95-1012.

Sprent, J.: Cell 76:315-322, 1994.

Plotkin, SL şi Plotkin, SA: O scurtă istorie a vaccinării. În Plotkin, SA şi Mortimer, EA, Jr. (eds.). Vaccinuri. Philadelphia, WB Saunders, 1988.

Hopkins, DR: Prinţi şi ţărani: Variola în istorie. Chicago, University of Chicago Press, 1983, p. 1.

CDC: MMWR 43:1-3, 1994.

CDC: MMWR 44:937-943, 1996.

CDC: MMWR 41:103-107, 1992.

Barker, WH şi Mullolly, JP: JAMA 244:2547-2549, 1980.

CDC: MMWR 40:700-708; 709-711, 1991.

CDC: Informaţii privind imunizarea. Poliomielita, 9 martie 1995.

CDC: MMWR 40:1-94, 1991.

CDC: MMWR 43:3-12, 1994.

Hadler, SC: Ann. Intern. Med. 108:457-458, 1988.

Revelle, A.: FDA Electronic Bull. Board, 17 martie 1995, p. 95.

CDC: MMWR 45:304-307, 1996.

CDC: MMWR 31:617-625, 1982.

CDC: MMWR 39:11-15, 1991.

Informaţii de prescriere pentru vaccinul Varivax cu virusul varicelei viu (OKA/Merck). Darmstadt, Germania, Merck & Co., 1995.

Vaccin Varivax (recombinant OKA varicela zoster) gata de prescripţie. Recomandări şi proceduri Merck & Co. Merck & Co. House Organ, 1996.

White, CJ: Pediatr. Infecta. Dis. 11:19-23, 1992.

Lieu, TA, şi colab.: JAMA 271:375-381, 1980.

Halloran, ME: Am. J. Epidemiol. 140:81-104, 1994.

Grabenstein, JD: Imunofacte. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2002, pp. 152-169.

Innis, BL: JAMA 271:1328-1334, 1994.

Revelle, M.: FDA Electronic Bull. Board, 22 februarie 1995. FDA Reports, 27 februarie 1995, pp. 5-6.

Alter, MJ, şi colab.: JAMA 263:1218-1222, 1990.

Tratamentul cu interferon pentru hepatita B şi C. American Liver Foundation. http://www.gastro.com.

Virusul hepatitei C. Buletinul informativ Bug Bytes 1, 27 decembrie 1994.

Mast, EE şi Alter, MJ: Semin. Virol. 4:273-283, 1993.

Hodder, SL şi Mortimer, EA: Epidemiol. Rev. 14:243-267, 1992.

Rappuoli, R., şi colab.: Vaccine 10:1027-1032, 1992.

Englund, J., şi colab.: Pediatrics 93:37-43, 1994.

CDC: MMWR CDC Surveill. Sum. 41:1-9, 1992.

Fine, P. şi Chen, R.: Am. J. Epidemiol. 136:121-135, 1992.

Comitetul American de Pediatrie pentru Boli Infecţioase: Pediatrie 92:480-488, 1993.

Rietschel, ET, şi Brade, H.: Sci. A.m. 257:54-61, 1992.

Grabenstein, J.: Immunofacts. St. Louis, MO, Fapte şi comparaţii, 2009, pp. 147-159.

CAPITOLUL 6

Agenţi antiinfecţioşi

JOAN M. BEALE, JR.

TER O

Istoria lucrărilor de prevenire a infecţiei bacteriene poate fi urmărită încă din secolul al XIX-lea, când Joseph Lister (în 1867) a introdus principii antiseptice pentru utilizare în chirurgie şi leziuni posttraumatice.1 El a folosit fenol (acid carbolic) ca spălare pentru mâini, ca spray pe un loc de incizie şi pe bandaje aplicate pe răni. Principiile lui Lister au determinat o scădere dramatică a incidenţei infecţiilor postoperatorii.

În jurul anului 1881 şi până în 1900, microbiologul Paul Ehrlich, un discipol al lui Robert Koch, a început să lucreze cu un set de coloranţi antibacterieni şi arsenicale organice antiparazitare. Scopul său a fost să dezvolte compuşi care păstrează activitatea antimicrobiană în detrimentul toxicităţii pentru gazda umană; a numit agenţii că a căutat „gloanţele magice". La momentul în care Ehrlich şi-a început experimentele, existau doar

câţiva compuşi care puteau fi utilizaţi în tratarea bolilor infecţioase şi niciunul nu era foarte util în tratamentul infecţiilor severe Gram-pozitive şi Gram-negative. Ehrlich a descoperit că coloranţii şi arsenicalele ar putea colora selectiv celulele ţintă şi că proprietăţile antimicrobiene ale coloranţilor sunt paralele cu activitatea de colorare. Această descoperire a fost prima demonstraţie a toxicităţii selective, proprietatea anumitor substanţe chimice de a ucide un tip de organism fără a dăuna altuia. Toxicitatea selectivă este principiul principal al chimioterapiei antimicrobiene moderne, iar descoperirea seminală a lui Ehrlich a deschis calea pentru dezvoltarea sulfonamidelor şi penicilinelor şi elucidarea mecanismelor toxicităţii lor selective. Înainte de studiile lui Ehrlich, proprietăţile antimicrobiene locale ale fenolului şi iodului erau bine cunoscute, dar singurii agenţi sistemici utili erau remediile pe bază de plante china pentru malarie şi ipecac pentru dizenteria amibiană. Descoperirea lui Ehrlich a compusului 606, medicamentul antisifilitic eficient Salvarsan,2,3 a reprezentat o descoperire în tratamentul unei boli grave, netratabile anterior.

Atoxil

Până în anii 1920, cei mai de succes agenţi antiinfecţioşi s-au bazat pe elementul mercur din grupul IIB şi pe elementele grupului VA arsen şi antimoniu. Atoxil (arsanilat de sodiu şi arsfenamină) a fost folosit pentru boala somnului.4 Anumite coloranţi, cum ar fi violetul de genţiană şi albastrul de metilen, s-au dovedit, de asemenea, oarecum eficienţi, la fel ca şi câţiva congeneri chimici ai moleculei de chinină. Unii dintre aceşti agenţi au reprezentat realizări semnificative în terapia antiinfecţioasă, dar au avut şi unele limitări importante. Toxicitatea metalelor grele după tratamentul cu mercur, arsenic şi antimoniu a limitat sever utilitatea agenţilor care conţin aceste elemente.

Chiar înainte de 1950, s-au făcut progrese mari în terapia antiinfecţioasă. Sulfonamidele şi sulfonele (acest capitol), compuşi fenolici mai eficienţi, cum ar fi hexaclorofenul,

Albastru de metilen

compuşii antimalarici sintetici (Capitolul 7) şi câteva antibiotice (Capitolul 8) au fost introduşi în armamentul terapeutic.

Agenţii antiinfecţioşi pot fi clasificaţi în funcţie de diferite scheme. Tipul chimic al compusului, proprietatea biologică şi indicaţia terapeutică pot fi utilizate individual sau în

combinaţie pentru a descrie agenţii. În acest manual, o combinaţie a acestor scheme de clasificare este utilizată pentru a organiza agenţii antiinfecţioşi. Atunci când pentru o anumită boală sau grup de boli sunt indicaţi mai mulţi compuşi divergenţi din punct de vedere chimic, se utilizează clasificarea terapeutică, iar medicamentele sunt subclasificate în funcţie de tipul chimic. Atunci când informaţiile sunt cel mai bine unificate şi prezentate într-un sistem de clasificare chimic sau biologic, ca pentru sulfonamide sau antibiotice antibacteriene, atunci se foloseşte unul dintre aceste sisteme de clasificare.

Acest capitol abordează o bază extrem de largă de agenţi antiinfecţioşi, incluzând compuşi locali (alcooli, fenoli, agenţi oxidanţi, compuşi care conţin halogen, agenţi tensioactivi cationici, coloranţi şi mercuriali), conservanţi, agenţi antifungici, medicamente antibacteriene sintetice, agenţi antituberculoşi şi antiprotozoali. Alte capitole din acest text sunt dedicate antibioticelor antibacteriene (Capitolul 8), agenţilor antivirali (Capitolul 9) şi antibioticelor antineoplazice (Capitolul 10).

Agenţii antiinfecţioşi care sunt utilizaţi la nivel local se numesc germicide şi în cadrul acestei clasificări există două subtipuri primare (vezi Tabelul 6.1) şi alte câteva definiţii ale igienizării. Antisepticele sunt compuşi care ucid (-cidele) sau împiedică creşterea microorganismelor (-statice) atunci când sunt aplicate pe ţesutul viu. Această avertizare de utilizare pe ţesutul viu indică proprietăţile pe care trebuie să le aibă antisepticul util. Antisepticul ideal trebuie să aibă o toxicitate suficient de scăzută încât să poată fi folosit direct pe piele sau răni; va exercita o acţiune letală rapidă şi susţinută împotriva microorganismelor (spectrul poate fi îngust sau larg în funcţie de utilizare). Agentul trebuie să aibă o tensiune superficială scăzută, astfel încât să se răspândească în rană; ar trebui să păstreze activitatea în prezenţa fluidelor corporale (inclusiv puroi), să nu fie iritant pentru ţesut.

TABELUL 6.1 Definiţii şi standarde pentru îndepărtarea microorganismelor

dă în judecată, nu este alergen, nu are toxicitate sistemică atunci când este aplicat pe piele sau pe membranele mucoase şi nu interferează cu vindecarea. Niciun antiseptic disponibil astăzi nu îndeplineşte toate aceste criterii. Câteva antibiotice, cum ar fi bacitracina, polimixina, sulfadiazina de argint şi neomicina, sunt slab absorbite prin piele şi membranele mucoase şi sunt utilizate local pentru tratamentul infecţiilor locale; s-au găsit foarte eficienţi împotriva unor infecţii precum acestea. În general, totuşi, utilizarea topică a antibioticelor a fost restricţionată de îngrijorarea cu privire la dezvoltarea tulpinilor microbiene rezistente şi posibilele reacţii alergice. Aceste probleme pot reduce utilitatea acestor antibiotice pentru infecţii mai grave.

Un dezinfectant este un agent care previne transmiterea infecţiei prin distrugerea microorganismelor patogene atunci când este aplicat pe obiecte neînsufleţite. Dezinfectantul ideal exercită o acţiune rapid letală împotriva tuturor microorganismelor şi sporilor potenţial patogene, are proprietăţi bune de penetrare în materia organică,

împărtășește compatibilitatea cu compușii organici (în special săpunurile), nu este inactivat de țesutul viu, este necoroziv și este plăcut din punct de vedere estetic (necolorează și inodor). Medicamentele antiinfecţioase cu acţiune locală sunt utilizate pe scară largă de publicul neprofesionist şi sunt prescrise de membrii profesiei medicale (chiar dacă eficacitatea multor agenţi nu a fost complet stabilită). Germicidul poate fi dăunător în anumite cazuri (adică poate întârzia vindecarea). Metode standardizate de evaluare şi comparare a eficacităţii germicidelor au fost dezvoltate abia recent.

Numeroase clase de compuşi divergenţi din punct de vedere chimic posedă proprietăţi antiinfecţioase locale. Unele dintre acestea sunt prezentate în Tabelul 6.2.

Cel mai important mijloc de prevenire a transmiterii agenţilor infecţioşi de la persoană la persoană sau din regiuni cu încărcătură microbiană mare, cum ar fi gura, nasul sau intestinul, la locurile potenţiale de infecţie este pur şi simplu spălarea mâinilor. De fapt, una dintre descoperirile tehnicii chirurgicale din anii 1800 a fost constatarea că incidenţa infecţiilor postoperatorii a scăzut dramatic dacă chirurgii îşi spălau mâinile înainte de operaţie. Spălarea regulată a mâinilor se face în mod corespunzător, fără dezinfecţie, pentru a minimiza uscarea, iritaţia şi sensibilizarea pielii. Săpunul simplu şi apa caldă îndepărtează bacteriile în mod eficient. Dezinfectanţii pentru piele împreună cu apă şi săpun sunt de obicei utilizaţi ca scrub chirurgical preoperator şi sterilizanţi pentru inciziile chirurgicale.

Devalorizarea eficacităţii

A UNUI STERILANT

Evaluarea eficacităţii antisepticelor, a dezinfectanţilor şi a altor sterilizanţi (Tabelul 6.1), deşi aparent simplă în principiu, este o sarcină extrem de complexă. Trebuie luate în considerare rezistenţa intrinsecă a microbilor, încărcătura microbiană, amestecul populaţiei de microorganisme prezente, cantitatea şi natura materialului organic prezent (de exemplu, sânge, fecale, ţesuturi), concentraţia şi stabilitatea dezinfectantului sau sterilantului, timpul şi temperatura de expunere, pH-ul şi hidratarea şi legarea agentului de suprafeţe. În rezumat, o serie de parametri trebuie luaţi în considerare pentru fiecare agent de sterilizare, iar testele experimentale pot fi dificile. Pentru fiecare utilizare sunt definite teste specifice, standardizate de activitate. De asemenea, trebuie evaluată toxicitatea pentru subiecţii umani. Agenţia pentru Protecţia Mediului (EPA)

reglementează dezinfectanţii şi sterilanţii, iar Food and Drug Administration (FDA) reglementează antiseptice.

Există unele probleme cu utilizarea necorespunzătoare a acestor agenţi. Antisepticele şi dezinfectanţii se pot contamina cu microorganisme rezistente (de exemplu, spori), Pseudomonas aeruginosa sau Serratia marcescens şi pot transmite efectiv infecţia. Majoritatea antisepticelor topice interferează într-o oarecare măsură cu vindecarea rănilor, aşa că ar trebui să fie utilizate conform instrucţiunilor adecvate şi pentru o perioadă limitată de timp.

O ALCOOLI ŞI COMPUŞI ÎNFERIŢI

Alcoolii şi aldehidele au fost folosite ca antiseptice şi dezinfectanţi de mulţi ani.5 Două dintre cele mai frecvent utilizate antiseptice şi dezinfectanţi sunt alcoolul etilic şi izopropilic.

Potenţele antibacteriene ale alcoolilor primari (împotriva culturilor testate de Staphylococcus aureus) cresc cu greutatea moleculară până la atingerea octanolului cu 8 atomi de carbon. În general, un atom de oxigen este capabil să solubilizeze şapte sau opt atomi de carbon în apă. Pe măsură ce lungimea lanţului de alcool primar creşte, interacţiunile van der Waals cresc, iar capacitatea de a pătrunde în membranele microbiene creşte. Pe măsură ce solubilitatea în apă scade, potenţa aparentă antimicrobiană scade odată cu greutatea moleculară. Ramificarea lanţului alcoolic scade potenţa antibacteriană; Forţele van der Waals mai slabe generate de ramificare nu pătrund la fel de eficient în membranele celulelor bacteriene. Potenţa alcoolilor izomeri scad în ordinea primar > secundar > terţiar. În ciuda acestui fapt, 2-propanolul (alcool izopropilic) este utilizat comercial în locul alcoolului n-propilic, deoarece este mai puţin costisitor. Alcoolul izopropilic este puţin mai activ decât alcoolul etilic împotriva creşterii bacteriene vegetative, dar ambii alcooli sunt în mare măsură ineficienţi împotriva sporilor. Activitatea alcoolilor împotriva microorganismelor este rezultatul capacităţii lor de a denatura proteinele şi carbohidraţii importante.

Alcool

Etanolul (alcool etilic, rachiu de vin) este un lichid limpede, incolor, volatil, cu gust de ars si miros placut caracteristic. Este inflamabil, miscibil cu apa în toate proporţiile şi solubil în majoritatea solvenţilor organici. Etanolul comercial conţine aproximativ 95% etanol în volum. Această concentraţie formează un azeotrop cu apa care distilează la 78,2°C. Alcoolul este cunoscut de secole ca un produs al fermentaţiei din cereale şi din mulţi alţi carbohidraţi. Etanolul poate fi preparat şi sintetic prin hidratarea etilenei catalizată de acid sulfuric.

Comerţul şi utilizarea alcoolului în Statele Unite sunt strict controlate de Departamentul de Trezorerie, care a oferit următoarea definiţie pentru „alcool”: „Termenul alcool înseamnă acea substanţă cunoscută sub numele de alcool etilic, oxid de etil hidratat sau spirt de vin, din orice sursă sau orice proces produs, având o dovadă de 160 sau mai mult, fără a include substanţele cunoscute sub denumirea de whiskey, sau brandy.”

Alcoolul denaturat este etanolul care a devenit inadecvat pentru utilizarea în băuturi intoxicante prin adăugarea altor substanţe. Alcoolul complet denaturat conţine alcool lemnos adăugat (metanol) şi benzen şi nu este potrivit pentru uz intern sau extern. Alcoolul special denaturat este etanolul tratat cu una sau mai multe substanţe, astfel încât utilizarea sa poate fi permisă într-un scop specializat. Exemple sunt iodul în alcool pentru tinctura de iod, metanol şi alte substanţe în apă de gură şi loţiuni pentru după ras şi metanol în alcool pentru prepararea extractelor de plante.

Utilizarea medicală principală a alcoolului este externă, ca antiseptic, conservant, contrairitant uşor sau solvent. Alcoolul pentru frecare este folosit ca astringent, rubefacient şi ca anestezic local uşor. Efectul anestezic este rezultatul acţiunii frigorifice evaporative a alcoolului atunci când este aplicat pe piele. Etanolul a fost chiar injectat lângă nervi şi ganglioni pentru a atenua durerea. Are o potenţă narcotică scăzută şi a fost folosit intern în formă diluată ca un sedativ uşor, un vasodilatator slab şi un carminativ.

Alcoolul este metabolizat în corpul uman printr-o serie de oxidări:

Alcool dehidrogenază

Aldehid dehidrogenaza

v

OH

Acetaldehida provoacă greaţă, vărsături şi înroşire vasodilatatoare. Acest fapt a fost folosit în terapia aversiunii cu medicamentul disulfiram, care blochează aldehida dehidrogenaza, permiţând acumularea acetaldehidei.

Alcoolul este folosit în practica farmaciei pentru prepararea băuturilor spirtoase, tincturilor şi extractelor fluide. Spiritele sunt preparate care conţin etanol ca unic solvent, în timp ce tincturile sunt amestecuri hidroalcoolice. Multe extracte fluide conţin alcool ca cosolvent.

Concentraţia bactericidă acceptată a alcoolului de 70% nu este susţinută de un studiu care a descoperit că ratele de distrugere a microorganismelor suspendate în concentraţii de alcool între 60% şi 95% nu au fost semnificativ diferite.6 Concentraţiile sub 60% sunt de asemenea eficiente, dar sunt necesari timpi de contact mai mari. Concentraţiile de peste

70% pot fi utilizate în siguranţă pentru sterilizarea preoperatorie a pielii.7 Alcoolurile sunt inflamabile şi trebuie depozitate în spaţii răcoroase şi bine ventilate.

Etanol deshidratat

Etanolul deshidratat, sau etanolul absolut, conţine nu mai puţin de 99% g/g C_2H_5OH. Se prepară comercial prin distilarea azeotropă a unui amestec de etanol-benzen, cu prevederi pentru îndepărtarea eficientă a apei. Etanolul absolut are o afinitate foarte mare pentru apă şi trebuie depozitat în recipiente bine închise. Această formă de etanol este folosită în principal ca reactiv chimic sau solvent, dar a fost injectată pentru ameliorarea locală a durerii în carcinoame şi nevralgii. Alcoolul absolut nu poate fi ingerat deoarece rămâne întotdeauna nişte benzen din distilarea azeotropă care nu poate fi îndepărtat.

Alcool izopropilic

Izopropanolul (2-propanol) este un lichid incolor, volatil, cu un miros caracteristic şi un gust uşor amar. Este considerat un înlocuitor potrivit pentru etanol în majoritatea cazurilor, dar nu trebuie ingerat. Alcoolul izopropilic este preparat comercial prin hidratarea propilenei catalizată de acid sulfuric:

Alcoolul formează un amestec cu fierbere constantă cu apă care conţine 91% v/v de 2-propanol. Alcoolul izopropilic este folosit în primul rând ca dezinfectant pentru piele şi pentru instrumentele chirurgicale. Alcoolul este rapid bactericid în intervalul de concentraţie de la 50% la 95%. O concentraţie de 40% este considerată egală ca eficacitate antiseptică cu o soluţie de etanol de 60% în apă. Alcoolul izopropilic azeotrop, Farmacopeea Statelor Unite (USP), este utilizat pe tampoane de tifon pentru sterilizarea pielii înainte de injecţiile hipodermice. Alcoolul izopropilic este, de asemenea, utilizat în produse farmaceutice şi articole de toaletă ca solvent şi conservant.

Oxid de etilenă

Oxidul de etilenă, C_2H_4O, este un gaz incolor, inflamabil, care se lichefiază la 12°C. A fost folosit pentru sterilizarea echipamentelor medicale sensibile la temperatură şi a anumitor produse farmaceutice care nu pot fi sterilizate termic într-o autoclavă. Oxidul de etilenă difuzează uşor prin materialele poroase şi distruge foarte eficient toate formele de microorganisme la temperatura ambiantă.8

Oxidul de etilenă formează amestecuri explozive în aer la concentraţii cuprinse între 3% şi 80% în volum. Pericolul de explozie este eliminat atunci când gazul este amestecat cu

concentraţii suficiente de dioxid de carbon. Carboxida este un sterilizant comercial care conţine 10% oxid de etilenă şi 90% dioxid de carbon în volum, care poate fi manipulat şi eliberat în aer fără pericol de explozie. Sterilizarea se realizează într-o cameră etanşă, asemănătoare unei autoclave sau în pungi impermeabile la gaz.

Mecanismul acţiunii germicide a oxidului de etilenă presupune probabil alchilarea grupărilor funcţionale din acizi nucleici şi proteine prin deschiderea nucleofilă a inelului de oxid. Oxidul de etilenă este un agent de alchilare neselectiv şi, din acest motiv, este extrem de toxic şi potenţial cancerigen. Trebuie evitată expunerea la piele şi membranele mucoase, iar inhalarea gazului trebuie prevenită prin utilizarea unei măşti respiratorii adecvate în timpul procedurilor de manipulare şi sterilizare.

Aldehide

Soluţie de formaldehidă

Formalina este o soluţie apoasă incoloră care conţine oficial nu mai puţin de 37% g/v formaldehidă (HCHO), cu metanol adăugat pentru a întârzia polimerizarea. Formalina este miscibilă cu apa şi alcoolul şi are o aromă înţepătoare caracteristică. Formaldehida suferă uşor oxidare şi polimerizare, ducând la acid formic şi paraformalde

respectiv hide, deci preparatul trebuie depozitat în recipiente bine închise, rezistente la lumină. Formalina trebuie păstrată la temperaturi peste 15°C pentru a preveni tulburarea, care se dezvoltă la temperaturi mai scăzute.

Acţiunea germicidă a formaldehidei este lentă, dar puternică. Se crede că mecanismul de acţiune implică alchilarea directă, nespecifică a grupărilor funcţionale nucleofile (amino, hidroxil şi sulfhidril) în proteine şi acizi nucleici pentru a forma derivaţi de carbinol. Acţiunea formaldehidei nu se limitează la microorganisme. Compusul este iritant pentru membranele mucoase şi provoacă întărirea pielii. Ingestia orală a soluţiei duce la tulburări gastro-intestinale severe. Dermatita de contact este frecventă cu formol, iar formaldehida pură este suspectată a fi cancerigenă.

Soluţie dezinfectantă cu glutaraldehidă

Glutaraldehida (Cidex, o dialdehidă cu 5 atomi de carbon) este utilizată ca soluţie diluată pentru sterilizarea echipamentelor şi instrumentelor care nu pot fi autoclavate. Glutaraldehida comercială este stabilizată în soluţie alcalină. Preparatul constă de fapt din două componente, glutaraldehidă şi tampon, care sunt amestecate împreună imediat înainte de utilizare. Soluţia activată conţine 2% glutaraldehidă tamponată la pH 7,5 până la 8,0. Soluţiile de glutaraldehidă stabilizate îşi păstrează mai mult de 80% din activitatea lor iniţială la 30 de zile după preparare,9 în timp ce soluţiile alcaline nestabilizate îşi pierd aproximativ 44% din activitatea lor după 15 zile. La pH mai mare (>8,5), glutaraldehida se

polimerizează rapid. Soluţiile netamponate de glutaraldehidă sunt acide, posibil din cauza unui proton acid pe forma hemiacetală ciclică. Soluţiile acide sunt stabile, dar nu au activitate sporicidă.

Capitolul 6 # Agenţi antiinfecţioşi 183 cientul este definit ca raportul dintre o diluţie a unui dezinfectant de test dat şi diluţia de fenol care este necesară pentru a ucide (în aceeaşi măsură) o tulpină de Salmonella typhi în condiţii de timp şi temperatură atent controlate. De exemplu, dacă diluţia unui dezinfectant de testare este de 10 ori mai mare decât diluţia fenolului, coeficientul fenolului este 10. Evident, coeficientul fenolului fenolului în sine este 1. Testul coeficientului fenolului are multe dezavantaje. Fenolii şi alte germicide nu ucid microorganismele în mod uniform, astfel încât vor apărea variaţii ale coeficientului de fenol. Mai mult, condiţiile utilizate pentru efectuarea testului sunt dificil de reprodus exact, aşa că este de aşteptat o variabilitate mare între diferitele măsurători şi laboratoare. Prin urmare, coeficientul fenolului poate fi nesigur.

Mai mulţi fenoli sunt de fapt mai bactericide decât fenolul în sine. Substituţia cu grupări alchil, arii şi halogen (în special în poziţia para) creşte activitatea bactericidă. Grupările alchil cu catenă liniară sporesc activitatea bactericidă mai mult decât grupările ramificate. Fenolii alchilaţi şi rezorcinolii sunt mai puţin toxici decât compuşii de bază, păstrând în acelaşi timp proprietăţi bactericide. Fenolii denaturează proteinele bacteriene la concentraţii scăzute, în timp ce liza membranelor celulare bacteriene are loc la concentraţii mai mari.

Fenol

Fenolul (acidul carbolic) este un material cristalin incolor până la roz pal, cu un „miros medicinal" caracteristic. Este solubil în proporţie de 1 parte până la 15 părţi apă, foarte solubil în alcool şi solubil în metanol şi salol (salicilat de fenil).

Fenolul prezintă activitate germicidă (otravă protoplasmatică generală), este caustic pentru piele, exercită efecte anestezice locale şi trebuie diluat pentru a evita distrugerea ţesuturilor şi dermatita.

Sir Joseph Lister a introdus fenolul ca antiseptic chirurgical în 1867 şi este încă folosit ocazional ca antipruriginos în loţiunea de calamină fenolată (concentraţii 0,1%-1%). O soluţie de 4% de fenol în glicerină a fost folosită pentru cauterizarea rănilor mici. Fenolul este aproape învechit ca antiseptic şi dezinfectant.

Fenol lichefiat

Fenolul lichefiat este pur şi simplu fenol care conţine 10% apă. Forma lichidă este convenabilă pentru adăugarea de fenol la diferite preparate farmaceutice, deoarece poate fi măsurată şi transferată cu uşurinţă. Conţinutul de apă, însă, exclude utilizarea acestuia în uleiuri fixe sau vaselină lichidă, deoarece soluţia nu este miscibilă cu baze de unguent lipofile.

p-Clorfenol

p-Clorfenolul este utilizat în combinaţie cu camfor în vaselina lichidă ca antiseptic extern şi antiiritant. Compusul are un coeficient de fenol de aproximativ 4.

p-Clor-m-xilenol

^-Chlor-m-xylenol (PC-MX; Metasep) este un agent antiseptic neiritant cu proprietăţi antibacteriene şi antifungice cu spectru larg. Este comercializat într-o concentraţie de 2% sub formă de şampon. De asemenea, a fost utilizat local pentru tratamentul infecţiilor cu tinea (pecingine), cum ar fi piciorul atletului (tinea pedis) şi mâncărimea jock (tinea cruris).

Amestecul apare ca un lichid galben până la galben maroniu, care are un miros caracteristic de creozot. Crezolul este obţinut din gudron de cărbune sau petrol prin extracţie alcalină în mediu apos, acidificare şi distilare fracţionată. Amestecul este un antiseptic şi dezinfectant ieftin. Are un coeficient de fenol de 2,5. Crezolul este puţin solubil în apă, deşi alcoolii şi alţi solvenţi organici îl vor solubiliza. Dezavantajul utilizării sale ca antiseptic este mirosul său neplăcut.

clorocrezol

4-Clor-3-metilfenolul apare sub formă de cristale incolore. Clorocrezolul este doar puţin solubil în apă. La concentraţia scăzută care poate fi obţinută în medii apoase, compusul este util doar ca conservant.

hexaclorofen

Hexaclorofen, 2,2'-metilenbis (3,4,6-triclorfenol); 2,2’-dihidroxi-3,5,6,3’,5’, 6’-hexaclorodifenil-metan (Gamophen, Surgicon, pHisoHex) este o pulbere cristalină de culoare albă până la maro deschis, care este insolubilă în apă, dar este solubilă în alcool şi în

majoritatea solvenţilor organici. Un bifenol, cum ar fi hexaclorofenul, va avea, în general, o potenţă mai mare decât un monofenol. În plus, aşa cum era de aşteptat, gradul crescut de clorinare a hexaclorofenului creşte şi mai mult potenţa sa antiseptică.

Hexaclorofenul este uşor adsorbit pe piele şi pătrunde în glandele sebacee. Din acest motiv, aplicarea locală determină un efect antiseptic prelungit, chiar şi în concentraţii scăzute. Hexaclorofenul este utilizat în concentraţii de 2% până la 3% în săpunuri, creme detergente, loţiuni şi şampoane pentru diferite utilizări antiseptice. Este, în general, eficient împotriva bacteriilor Gram-pozitive, dar multe bacterii Gram-negative sunt rezistente.

Toxicitatea sistemică a hexaclorofenului la animale după administrarea orală şi parenterală era cunoscută de ceva timp, dar la sfârşitul anilor 1960 şi începutul anilor 1970, rapoartele de neurotoxicitate la sugarii scăldaţi în hexaclorofen şi la pacienţii cu arsuri curăţaţi cu agentul au determinat FDA să interzică utilizarea acestuia în preparatele cosmetice antiseptice şi preparate în exces. Hexaclorofenul este încă disponibil pe bază de reţetă.

Cresol

Crezolul este de fapt un amestec de trei metilfenoli izomeri:

Timolul

Isopropil m-crezolul este extras din uleiul de Thymus vulgaris (cimbru, din familia mentei) prin împărţire în mediu apos alcalin urmat de acidificare. Cristalele obţinute din lichiorul mamă sunt mari şi incolore, cu miros asemănător cimbrişorului. Timolul este doar puţin solubil în apă, dar este extrem de solubil în alcooli şi alţi solvenţi organici. Timolul are proprietăţi fungicide uşoare şi este utilizat în soluţii de alcool şi în pulberile de praf pentru tratamentul infecţiilor cu tinea (pecingine).

Eugenol

4-Alil-2-metoxifenolul se obţine în principal din uleiul de cuişoare. Este un lichid galben pal, cu o aromă puternică de cuişoare şi un gust înţepător. Eugenolul este doar puţin solubil în apă, dar este miscibil cu alcool şi alţi solvenţi organici. Eugenol poseda atat activitate anestezica locala cat si antiseptica si poate fi aplicat direct pe o bucata de bumbac pentru a calma durerile de dinti. Eugenolul este folosit si in apa de gura datorita proprietatii sale antiseptice si gustului placut. Coeficientul de fenol al eugenolului este 14,4.

Resorcinol

m-Dihidroxibenzenul (resorcina) sau resorcinolul este preparat sintetic. Se cristalizează sub formă de ace albe sau sub formă de pulbere amorfă, solubilă în apă şi alcool. Resorcinolul este sensibil la lumină şi se oxidează uşor, aşa că trebuie depozitat în recipiente etanşe, rezistente la lumină. Este mult mai puţin stabil în soluţie, în special la pH alcalin. Resorcinolul este doar un antiseptic slab (coeficient de fenol 0,4). Cu toate acestea, este utilizat în soluţii de 1% până la 3% şi în unguente şi paste în concentraţii de 10% până la 20% pentru tratamentul afecţiunilor pielii, cum ar fi pecingine, eczeme, psoriazis şi dermatită seboreică. Pe lângă acţiunea sa antiseptică, resorcinolul este un agent keratolitic. Această proprietate face ca stratul cornos al pielii să se desprindă, deschizând bariera de penetrare a agenţilor antifungici.

Soluţie topică de peroxid de carbamidă

Peroxidul de carbamidă (Gly-Oxide) este un complex stabil de uree şi peroxid de hidrogen. Are formula moleculară H2NCONH2 H2O2. Preparatul comercial este o soluţie de peroxid de carbamidă 12,6% în glicerină anhidră. Când este amestecat cu apă, se eliberează peroxid de hidrogen. Peroxidul de carbamidă este folosit atât ca antiseptic, cât şi ca dezinfectant. Preparatul este deosebit de eficient în tratamentul ulceraţiilor bucale sau în îngrijirea dentară. Bulele de oxigen care sunt eliberate îndepărtează resturile.

Peroxid de benzoil hidrat

Peroxidul de benzoil hidrat (Oxy-5, Oxy-10, Vanoxide) este o pulbere granulară albă. În forma sa de pulbere pură, este exploziv. Compusul este formulat cu 30% apă pentru a-l face mai sigur de manipulat.

Hexilresorcinol

4-hexylresorcinol sau „hexylresorcinol" este o substanţă cristalină albă cu un miros slab de fenolic. Când se aplică pe limbă, produce o senzaţie de amorţeală. Este liber solubil în alcool, dar doar uşor solubil în apă (1-20.000 părţi). Hexylresorcinol este un antiseptic eficient, având atât proprietăţi bactericide, cât şi fungicide. Coeficientul fenol al hexilresorcinolului faţă de S. aureus este de 98. Aşa cum este tipic pentru fenolii alchilaţi, hexilresorcinol posedă proprietăţi de surfactant. Compusul are, de asemenea, activitate anestezică locală. Hexylresorcinol este formulat în pastile pentru gât datorită proprietăţilor sale anestezice şi antiseptice locale. Aceste preparate sunt probabil de mică valoare. Hexylresorcinol (în concentraţia din pastilă) probabil nu este antiseptic, iar proprietatea anestezică locală poate anestezia laringelui, provocând laringită temporară.

O AGENȚI OXIDANȚI

În general, agenţii oxidanţi care au orice valoare ca agenţi germicizi depind de capacitatea lor de a elibera oxigen în ţesuturi. Mulţi dintre aceşti agenţi sunt compuşi anorganici, inclusiv peroxid de hidrogen, câţiva peroxizi de metal şi perborat de sodiu. Toate acestea reacţionează în ţesuturi pentru a genera oxigen şi radicali de oxigen. Alţi agenţi oxidanţi, cum ar fi KMnO4, denaturează proteinele în microorganisme printr-o reacţie de oxidare directă. Agenţii de oxidare sunt deosebit de eficienţi împotriva bacteriilor anaerobe şi pot fi utilizaţi în curăţarea rănilor contaminate. Bulele care se formează în timpul eliberării oxigenului ajută la dislocarea resturilor. Eficacitatea agenţilor oxidanţi este oarecum limitată de penetrabilitatea lor în general slabă în ţesuturile infectate şi materia organică. În plus, acţiunea oxidanţilor este de obicei tranzitorie.

Compus la concentraţii de 5% şi 10%, peroxidul de benzoil este atât keratolitic, cât şi keratogen. Este folosit în tratamentul acneei. Peroxidul de benzoil induce proliferarea celulelor epiteliale, ducând la desprindere şi reparare.11

O COMPUŞI CU HALOGEN

IODOFORI

Iodul elementar (I2) este probabil cel mai vechi germicid folosit încă în prezent. A fost listat în 1830 în USP-II ca tinctură şi liniment. Tinctura de iod (2% iod în 50% alcool cu iodură de sodiu), soluţia tare de iod (soluţia Lugol, 5% iod în apă cu iodură de potasiu) şi soluţia de iod (2% iod în apă cu iodură de sodiu) sunt în prezent preparate oficiale în USP. Sarea iodură este amestecată pentru a creşte solubilitatea iodului şi pentru a reduce volatilitatea acestuia. Iodul este unul dintre cele mai eficiente şi mai utile dintre germicide. Probabil acţionează pentru a inactiva proteinele prin iodarea reziduurilor aromatice (fenilalanil şi tirozil) şi oxidare (grupări sulfhidril). Amestecarea cu mai mulţi agenţi tensioactivi neionici şi cationici poate solubiliza iodul. Se formează complexe care păstrează proprietăţile germicide ale iodului, reducând în acelaşi timp volatilitatea acestuia şi îndepărtând proprietăţile iritante.12 În unele dintre cele mai active complexe de surfactanţi neionici, se estimează că aproximativ 80% din iodul dizolvat rămâne disponibil în formă bacteriologic activă. Aceste complexe active, numite iodofori, sunt atât bactericide, cât şi fungicide.

Povidonă-Iod

Povidonă-iod (Betadină, Izodă, polimer polivinilpirolidonă [PVP]-iod) este un complex de transfer de sarcină de iod cu surfactantul neionic PVP. Complexul este extrem de solubil în apă şi eliberează iod foarte lent. Prin urmare, preparatul oferă o formă de iod netoxică, nevolatilă şi care nu se colorează, care nu este iritant pentru piele sau pentru răni. Aproximativ 10% din iodul din complex este biodisponibil. Povidonă-iodul este utilizat ca

soluţie apoasă pentru dezinfecţia prechirurgicală a locului de incizie. De asemenea, poate fi folosit

pentru a trata rănile infectate şi deteriorarea pielii şi este eficient pentru infecţiile bacteriene şi fungice locale. Sunt disponibile mai multe alte forme de PVP-iod, inclusiv aerosoli, spume, unguente, scrub-uri chirurgicale, tampoane antiseptice de tifon, bureţi, apă de gură şi un preparat care dezinfectează băile cu hidromasaj şi căzile cu hidromasaj.

COMPUŞI CU CLOR

De mai bine de un secol, clorul şi compuşii care eliberează clor au fost folosiţi în dezinfectarea alimentării cu apă. Descoperirea că acidul hipocloros (HClO) este specia germicidă activă care se formează atunci când clorul este dizolvat în apă a condus la dezvoltarea şi utilizarea primelor săruri anorganice de hipoclorit precum NaOCl şi Ca(OCl)2. Ulterior, compuşi organici Mchloro au fost dezvoltaţi ca dezinfectanţi. Aceşti compuşi eliberează acid hipocloros atunci când sunt dizolvaţi în apă, în special în prezenţa acidului. Două mecanisme la fel de plauzibile au fost propuse pentru acţiunea germicidă a acidului hipocloros: clorurarea atomilor de azot amidic şi oxidarea grupărilor sulfhidril din proteine. Compuşii organici care formează derivaţi stabili de N-clor includ amide, imide şi amidine. Compuşii N-Clor eliberează lent HOCl în apă. Efectul antiseptic al acestor agenţi este optim la pH în jur de 7.

Halazonă

Acidul p-diclorosulfamoilbenzoic este un compus alb, cristalin, fotosensibil, cu un miros slab de clor. Halazona este doar puţin solubilă în apă la pH 7, dar devine foarte solubilă în soluţii alcaline. Sarea de sodiu a halazonei este folosită pentru a dezinfecta apa de băut.

OH

Cloroazodină

N,N-diclorodicarbonamidina (Azochloramid) este un solid cristalin galben strălucitor, cu un miros slab de clor. Este în mare parte insolubil în apă şi solvenţi organici şi este instabil la

lumină sau căldură. Cloroazodina va exploda dacă este încălzită peste 155°C. Compusul este suficient de solubil în apă pentru a fi utilizat în soluţie foarte diluată pentru a dezinfecta rănile, ca ambalaj pentru carii dentare şi pentru spălare şi irigare. O soluţie de gliceriltriacetat este utilizată ca pansament pentru răni. Acţiunea antiseptică a cloroazodinei este de lungă durată datorită reacţiei sale extrem de lente cu apa.

Oxiclorosen de sodiu

Oxiclorosenul (Clorpactin) este un complex de sare de sodiu a acidului dodecilbenzensulfonic şi a acidului hipocloros. Complexul eliberează încet acid hipocloros în soluţie.

Oxiclorosenul apare ca o pulbere albă amorfă care are un miros slab de clor. Combină proprietăţile germicide ale HOCl cu acţiunile de emulsionare, umectare şi keratolitice ale unui detergent anionic. Agentul are o acţiune acidă rapidă şi marcată împotriva majorităţii microorganismelor, inclusiv bacteriilor Gram-pozitive şi Gram-negative, mucegaiurilor, drojdiilor, viruşilor şi sporilor. Oxiclorosenul este utilizat pentru a trata infecţiile localizate (mai ales atunci când sunt prezente organisme rezistente), pentru a îndepărta ţesutul necrotic din infecţii masive sau necroza prin radiaţii, pentru a contracara scurgerile mirositoare, pentru a acţiona ca iritant şi pentru a dezinfecta chisturile şi fistulele. Oxiclorosenul este comercializat sub formă de pulbere pentru reconstituire într-o soluţie. O aplicaţie tipică utilizează o concentraţie de 0,1% până la 0,5% în apă. În urologie şi oftalmologie se folosesc diluţii de la 0,1% la 0,2%.

O SURFACTANTI CATIONICI

Toţi agenţii tensioactivi cationici sunt compuşi cuaternari de amoniu (Tabelul 6.3). Din acest motiv, ele sunt întotdeauna ionizate în apă şi prezintă proprietăţi de suprafaţă active. Compuşii, cu un grup de cap polar şi un lanţ hidrocarburic nepolar, formează micelii prin concentrarea la interfaţa solvenţilor nemiscibili. Activitatea de suprafaţă a acestor compuşi, exemplificată prin sulfatul de lauril trietilamoniu, rezultă din două fragmente structurale: (a) o grupare cap cationică, care are o afinitate mare pentru apă şi (b) o coadă lungă de hidrocarbură, care are afinitate pentru lipide şi solvenţi nepolari.

Cl"

c2h5

La concentraţia corectă (concentraţia critică a micelei), moleculele se concentrează la interfaţa dintre solvenţii nemiscibili, cum ar fi apa şi lipidele, şi se pot forma emulsii apă-în-ulei sau ulei-în-apă cu grupul de cap de amoniu din stratul de apă şi lanţul de hidrocarburi nepolar asociat cu faza uleioasă. Sinteza şi acţiunile antimicrobiene ale membrilor acestei clase de com-

TABELUL 6.3 Analogi ai clorurii de dimetilbenzilamoniu

Grupul principal

Compus

Clorura de benzalconiu

R nC8H17 la C16H33

lire sterline au fost raportate pentru prima dată în 1908, dar abia după munca de pionierat a lui Gerhard Domagk din 193513 s-a îndreptat atenţia către utilitatea lor ca antiseptice, dezinfectanţi şi conservanţi.

Surfactanţii cationici exercită o acţiune bactericidă împotriva unui spectru larg de bacterii Gram-pozitive şi Gram-negative. De asemenea, sunt activi împotriva mai multor specii patogene de ciuperci şi protozoare. Toţi sporii rezistă acestor agenţi. Mecanismul de acţiune implică probabil dizolvarea surfactantului în membrana celulară microbiană, destabilizarea şi liza ulterioară. Surfactanţii pot interfera, de asemenea, cu enzimele asociate cu membrana celulară.

Agenţii tensioactivi cationici au câteva alte proprietăţi. Pe lângă activitatea lor antimicrobiană cu spectru larg, sunt utile ca germicide. Sunt foarte solubili în apă, relativ netoxici, stabili în soluţie, necolorează şi necorozivi. Activitatea de suprafaţă determină o acţiune keratolitică în stratul cornos şi, prin urmare, asigură o bună penetrare tisulară. În ciuda acestor avantaje, surfactanţii cationici prezintă mai multe dificultăţi. Săpunurile şi alţi detergenţi anionici le inactivează. Toate urmele de săpun trebuie îndepărtate de pe piele şi alte suprafeţe înainte de a fi aplicate. Resturile de ţesut, sângele, serul şi puroiul reduc eficacitatea agenţilor tensioactivi. Agenţii tensioactivi cationici sunt, de asemenea, adsorbiţi pe sticlă, talc şi caolin pentru a reduce sau a preveni acţiunea lor. Acţiunea bactericidă a agenţilor tensioactivi cationici este mai lentă decât cea a iodului. Soluţiile de surfactanţi cationici destinate dezinfectării instrumentelor chirurgicale, mănuşilor etc. nu trebuie niciodată reutilizate deoarece pot adăposti microorganisme infecţioase, în special Pseudomonas şi Enterobacter spp.

Clorura de benzalconiu

Clorura de alchilbenzildimetilamoniu (Zephiran) este un amestec de cloruri de alchilbenzildimetilamoniu cu formula generală [C6H5CH2N(CH3)2R]+Cl_, unde R reprezintă un amestec de lanţuri alchil începând cu C8H17 şi extinzându-se până la omologii superiori cu C121H295, C121H295 şi C121H29 Omologii cu greutate moleculară mai mare compun fracţiile majore. Deşi există variaţii ale proprietăţilor fizice şi antimicrobiene între membrii individuali ai amestecului, acestea sunt de mică importanţă în chimia produsului global. Clorura de benzalconiu apare ca un gel alb care este solubil în apă, alcool şi solvenţi organici. Soluţiile apoase sunt incolore, uşor alcaline şi foarte spumoase.

Clorura de benzalconiu este un detergent, un emulgator şi un agent de umectare. Este folosit ca antiseptic pentru piele şi mucoase în concentraţii de 1:750 până la 1:20.000. Pentru irigare se folosesc concentraţii de la 1:20.000 la 1:40.000. Pentru depozitarea instrumentelor chirurgicale, se folosesc concentraţii de la 1:750 la 1:5.000, cu 0,5% NaNO3 adăugat ca conservant.

Clorura de metilbenzetoniu

Clorura de benzildimetil[2-[2-[[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)tolil]oxi]etoxi]etil]amoniu (Diaparena) este un amestec de derivaţi metilati ai clorurii de metilbenzetoniu. Este utilizat în special pentru tratamentul erupţiilor cutanate la sugari, cauzate de drojdia Candida albicans, care produce amoniac. Agentul este, de asemenea, utilizat ca antiseptic general. Proprietăţile sale sunt practic identice cu cele ale clorurii de benzetoniu.

Clorura de benzetoniu

Clorura de benzildimetil[2-[2-[p-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxi]etoxi]etil]amoniu (clorură de femerol) este o pulbere cristalină incoloră care este solubilă în apă, alcool şi majoritatea solvenţilor organici. Acţiunile şi utilizările acestui agent sunt similare cu cele ale clorurii de benzalconiu. Se foloseşte la o concentraţie de 1:750 pentru antisepsia pielii. Pentru irigarea mucoaselor se foloseşte o soluţie 1:5.000. Este disponibilă şi o tinctură 1:500.

Clorura de cetilpiridiniu

Clorura de 1-hexadecilpiridiniu este o pulbere albă care este foarte solubilă în apă şi alcool. În acest compus, atomul de azot cuaternar este un membru al unui inel piridinic aromatic.

Derivatul cetil este cel mai activ dintr-o serie de compuşi alchilpiridiniului. Se foloseşte ca antiseptic general în concentraţii de 1:100 până la 1:1000 pentru pielea intactă, 1:1000 pentru lacerаţii minore şi 1:2000 până la 1:10000 pentru irigarea membranelor mucoase. Clorura de cetilpiridiniu este disponibilă şi sub formă de pastile pentru gât şi apă de gură la o diluţie de 1:20.000.

Gluconat de clorhexidină

Gluconatul de 1,6-Di(4'-clorfenildiguanido)hexan (Hibiclens) este cel mai eficient dintr-o serie de biguanide antibacteriene dezvoltate iniţial în Marea Britanie.14

Proprietăţile antimicrobiene ale biguanidelor au fost descoperite ca urmare a testării anterioare a acestor compuşi ca posibili agenţi antimalarici (Capitolul 7). Deşi, din punct de vedere tehnic, biguanidele nu sunt compuşi de amoniu biscuaternar şi, prin urmare, ar trebui probabil clasificate separat, ele au multe proprietăţi fizice, chimice şi antimicrobiene cu agenţii tensioactivi cationici. Biguanidele sunt puternic bazice şi există ca dicationi la pH fiziologic. În clorhexidină, sarcinile pozitive sunt contrabalansate de anioni gluconat (neprezentaţi). Ca şi agenţii tensioactivi cationici, aceştia sunt supuşi inactivarii atunci când sunt amestecaţi cu detergenţi anionici şi anioni complecşi, cum ar fi fosfat, carbonat şi silicat.

Clorhexidina are activitate antibacteriană cu spectru larg, dar nu este activă împotriva bacteriilor, sporilor sau virusurilor acido-resistente. A fost folosit pentru utilizări topice precum dezinfecţia preoperatorie a pielii, irigarea rănilor, apă de gură şi igienizarea generală. Clorhexidina nu este absorbită prin piele sau mucoase şi nu provoacă toxicitate sistemică.

Odyes

Coloranţii organici au fost folosiţi foarte mult ca agenţi antiinfecţioşi înainte de descoperirea sulfonamidelor şi a antibioticelor. Câţiva coloranţi cationici îşi găsesc încă o utilizare limitată ca antiinfecţioşi. Acestea includ coloranţii trifenilmetan violet de genţiană şi fuchsin bazic şi colorantul de tiazină albastru de metilen. Coloranţii formează forme incolore de leucobază în condiţii alcaline. Coloranţii cationici sunt activi împotriva bacteriilor Gram-pozitive şi a multor ciuperci; Bacteriile Gram-negative sunt în general rezistente. Diferenţa de susceptibilitate este probabil legată de caracteristicile celulare care stau la baza coloraţiei Gram.

Genţian Violet

Violetul de genţiană este cunoscut sub numele de clorură de hexametil-^-rosanilină, violet de cristal, violet de metil şi clorură de metil-rosanilină. Apare sub formă de pulbere verde sau fulgi verzi cu un luciu metalic. Compusul este solubil în apă (1:35) şi alcool (1:10), dar insolubil în solvenţi organici nepolari. Violeta de genţiană este disponibilă în supozitoare vaginale pentru tratamentul infecţiilor cu drojdie. De asemenea, este utilizat ca soluţie de 1% până la 3% pentru tratamentul infecţiilor cu pecingine şi drojdie. Violeta de genţiană a fost, de asemenea, folosită pe cale orală ca antihelmintic pentru strongiloidiază (viermi de aţă) şi oxiuriază.

Fuchsin de bază

Fuchsinul de bază este un amestec de cloruri de rozaniline şi ^-rosaniline. Există ca o pulbere cristalină verde cu aspect metalic. Compusul este solubil în apă şi în alcool, dar insolubil în eter. Fuchsinul de bază este o componentă a soluţiei de carbol-fuchsin (vopseaua lui Castellani), care este utilizată local în tratamentul infecţiilor fungice, în special pecingine şi picior de atlet.

Albastru de metilen

Albastrul de metilen este clorură de 3,7-bis(dimetilamino)-fenazationium (Urised). Compusul apare sub formă de pulbere cristalină de culoare verde închis, cu aspect metalic, care este solubilă în apă (1:25) şi alcool (1:65).

Albastrul de metilen are proprietăţi antiseptice slabe care îl fac util în tratamentul cistitei şi uretritei. Acţiunea albastrului de metilen este considerată a fi bacteriostatică. Compusul colorează urina şi scaunul în albastru verde.

O COMPUŞI DE MERCUR (MERCURIALE)

Mercurul şi derivaţii săi au fost folosiţi în medicină de secole. Mercurul elementar încorporat în bazele de unguent a fost utilizat local pentru tratamentul infecţiilor localizate şi sifilisului. Câteva săruri anorganice de mercur, cum ar fi clorura de mercur ($HgCl_2$) şi clorura de mercur (calomel, Hg_2Cl_2) au fost la un moment dat utilizate pe scară largă ca antiseptice. Mercurul amoniat [$Hg(NH_2)Cl$] este încă folosit ocazional pentru infecţii ale pielii, cum ar fi impetigo, psoriazis şi pecingine. Oxidul mercuric este uneori utilizat pentru a trata inflamaţia rezultată din infecţia ochiului. Deşi potenţiala interacţiune a ionului mercuric cu ţesuturile este mult redusă de solubilitatea scăzută în apă a acestor agenţi, aceştia pot fi iritanti şi pot provoca reacţii de hipersensibilitate; prin urmare, utilizarea lor nu este recomandată.

Comparativ, puţinele substanţe organomercuriale încă în uz sunt folosite ca antiseptice, conservanţi sau diuretice. Organomercurialii pot fi grupaţi în două clase generale: (a) compuşi cu cel puţin o legătură carbon-mercur care nu ionizează uşor şi (b) compuşi cu mercur legat de heteroatomi (de exemplu, oxigen, azot, sulf) care ionizează parţial sau complet. În plus faţă de efectul său asupra ionizării, fragmentul organic poate creşte solubilitatea în lipide a unui compus organomercurial, facilitând astfel pătrunderea acestuia în microorganisme şi ţesuturi gazdă.

Se crede că acţiunea antibacteriană a compuşilor de mercur rezultă din reacţia lor cu grupările sulfhidril (-SH) din enzime şi alte proteine pentru a forma compuşi covalenti de tip RS-Hg-R'. Această acţiune este reversibilă prin tratament cu compuşi care conţin tiol, cum ar fi cisteina şi dimercaprol (BAL); prin urmare, organomercurialii, care reacţionează reversibil, sunt în mare măsură bacteriostatici. Activitatea antibacteriană a antisepticelor

organomercuriale este mult redusă în ser din cauza prezenţei proteinelor care inactivează compuşii de mercur. Antisepticele organomercuriale nu sunt foarte eficiente împotriva sporilor.

Dezavantajele mercurialelor pentru utilizări antiseptice şi dezinfectante depăşesc cu mult orice posibile avantaje pe care le-ar putea avea. Prin urmare, sunt preferaţi alţi agenţi mai eficienţi şi mai puţin potenţial toxici.

Nitromersol

Sarea interioară 3-(Hydroxymercuri)-4-nitro-tf-crezol (Metaphen) apare ca o pulbere galbenă care este practic insolubilă în apă şi este puţin solubilă în alcool şi majoritatea solvenţilor organici. Sarea de sodiu are probabil structura „sare interioară" în care sunt ocupaţi electronii din învelişul interior ai mercurului.15 Legătura cu mercurul din această sare ar trebui să fie coliniară, astfel că următoarea structură este oarecum improbabilă. Cu toate acestea, această structură este prezentată în USP şi în indicele Merck.

Nitromersolul nu este iritant pentru membranele mucoase şi nu colorează. Prin urmare, la un moment dat, a fost un antiseptic foarte popular pentru infecţiile cutanate şi oculare. Nitromersolul a fost înlocuit în mare măsură cu agenţi superiori.

Metilparaben

P-hidroxibenzoatul de metil sau metilparabenul este o pulbere cristalină albă. Este solubil în apă şi alcool, dar doar uşor solubil în solvenţi organici nepolari. Metilparabenul este folosit ca protecţie împotriva dezvoltării mucegaiului.

Propilparaben

P-hidroxibenzoatul de propil sau propilparabenul apare ca o pulbere cristalină albă care este uşor solubilă în apă, dar solubilă în majoritatea solvenţilor organici. Este folosit ca conservant, în primul rând pentru a întârzia creşterea drojdiei. Propilparaben de sodiu este o sare de sodiu solubilă în apă din grupa 4-fenol. pH-ul soluţiilor de propilparaben de sodiu este bazic (pH —10).

Thimerosal

Sarea de sodiu [(o-Carboxifenil)-tio] etilmercur (Mertiolat) este o pulbere solubilă în apă, de culoare crem. Nu colorează şi nu irită ţesuturile. Thimerosalul este un antiseptic slab bacteriostatic care se aplică local în unguente sau soluţii apoase.

Butilparaben

P-hidroxibenzoatul de n-butil (butilparaben) apare ca o pulbere cristalină albă care este puţin solubilă în apă, dar foarte solubilă în alcooli şi în solvenţi organici nepolari.

O CONSERVANTE

La diferite forme de dozare şi preparate cosmetice se adaugă conservanţi pentru a preveni contaminarea microbiană. În preparatele parenterale şi oftalmice, conservanţii sunt utilizaţi pentru a menţine sterilitatea în cazul contaminării accidentale în timpul utilizării. Un conservant ideal ar fi eficient la concentraţii scăzute împotriva tuturor microorganismelor posibile, ar fi netoxic şi compatibil cu alţi constituenţi ai preparatului şi ar fi stabil pe durata de valabilitate a preparatului. Conservantul ideal nu există, dar există destulă experienţă cu unele dintre ele. În unele cazuri, combinaţii de agenţi conservanţi sunt folosite pentru a aproxima un amestec de caracteristici ideale.

Derivaţi ai acidului p-hidroxibenzoic

Esterii acidului p-hidroxibenzoic (parabeni) au proprietăţi antifungice distincte. Toxicitatea lor pentru gazda umană este de obicei scăzută deoarece suferă o hidroliză rapidă in vivo la acid p-hidroxibenzoic, care este rapid conjugat şi excretat. Această proprietate face parabenii folositori ca conservanţi pentru formele de dozare lichide. Activitatea de conservare creşte în general cu greutatea moleculară, dar esterul metilic este cel mai eficient împotriva mucegaiurilor, în timp ce esterul propilic este cel mai eficient împotriva drojdiilor. Esterul propilic mai solubil în lipide este conservantul preferat pentru medicamentele în ulei sau baze lipofile.

Etilparaben

P-hidroxibenzoatul de etil (etilparaben) este o pulbere cristalină albă care este uşor solubilă în apă, dar solubilă în alcool şi majoritatea solvenţilor organici.

Alţi conservanţi

clorobutanol

1,1,1-Trichlor-2-metil-2-propanol este un solid cristalin alb cu o aromă de camfor. Apare sub formă anhidră şi formă hemihidrată, ambele sublime la temperatura şi presiunea camerei. Clorobutanolul este uşor solubil în apă şi solubil în alcool şi în solvenţi organici.

Clorobutanolul este utilizat ca agent bacteriostatic în produse farmaceutice pentru injectare, uz oftalmic şi administrare intranazală. Este instabil atunci când este încălzit în soluţie apoasă, în special la pH mai mare de 7. În aceste condiţii, clorobutanolul este supus eliminării. Soluţiile cu un pH de aproximativ 5 sunt rezonabil stabile la 25°C. Clorobutanolul este stabil în uleiuri şi solvenţi organici.

Alcool benzilic

Alcoolul benzilic (fenilcarbinol, fenilmetanol) apare în mod natural sub formă neesterificată în uleiul de iasomie şi în esterii acizilor acetic, cinamic şi benzoic din gumă benzoică, răşină storax, balsam de Peru, balsam de tolu şi unele uleiuri volatile. Este solubil în apă şi alcool şi este un lichid limpede cu miros aromat.

Alcoolul benzilic este utilizat în mod obişnuit ca conservant în flacoanele de medicamente injectabile în concentraţii de 1% până la 4% în apă sau soluţie salină. Alcoolul benzilic are avantajul suplimentar de a avea o acţiune anestezică locală. Este folosit în mod obişnuit în unguente şi loţiuni ca antiseptic în tratamentul diferitelor afecţiuni ale pielii pruriginoase.

Alcool feniletilic

Alcoolul feniletilic (2-feniletanol, ulei de portocale, ulei de trandafir, $C_6H_5CH_2CH_2OH$) este un lichid limpede care este puţin solubil în apă (-2%). Se găseşte în mod natural în ulei de trandafir şi ulei de ace de pin. Este folosit în primul rând în parfumerie.

Acid benzoic

Acidul benzoic şi esterii săi se găsesc în mod natural în guma benzoică şi în balsamurile din Peru şi Tolu. Se găseşte ca un solid cristalin alb care se sublimează lent la temperatura camerei şi este distilabil cu abur. Este uşor solubil în apă (0,3%), dar mai solubil în alcool şi în alţi solvenţi organici polari. Are un pKa de 4,2. Acidul benzoic este folosit extern ca antiseptic în loţiuni, unguente şi apă de gură. Este mai eficient ca conservant în alimente şi produse farmaceutice la pH scăzut (mai puţin decât pKa). Când este utilizat ca conservant în emulsii, eficacitatea sa depinde atât de pH, cât şi de distribuţia în cele două faze.16

Benzoat de sodiu

Benzoatul de sodiu este un solid cristalin alb care este solubil în apă şi alcool. Este folosit ca conservant în preparatele lichide acide în care se eliberează acid benzoic.

Propionat de sodiu

Propionatul de sodiu apare ca cristale transparente incolore care sunt solubile în apă şi alcool. Este un agent antifungic eficient care este folosit ca conservant. Propionatul de sodiu este cel mai eficient la pH scăzut.

Acid sorbic

Acidul 2,4-hexadienoic este un conservant antifungic eficient. Este puţin solubil în apă şi are un pKa de 4,8. Acidul sorbic este folosit pentru a păstra siropurile, elixirurile, unguentele şi loţiunile care conţin componente precum zaharurile care susţin creşterea mucegaiului.

Sorbat de potasiu

Sorbatul de potasiu apare ca un material cristalin alb care este solubil în apă şi alcool. Este utilizat în acelaşi mod ca acidul sorbic atunci când este necesară o solubilitate mai mare în apă.

Nitrat de fenilmercuric

Nitratul de fenilmercuric este un amestec de azotat de fenilmercuric şi hidroxid de fenilmercuric. Apare ca un material cristalin alb care este puţin solubil în apă şi uşor solubil în alcool. Este utilizat în concentraţii de la 1:10.000 la 1:50.000 pentru a păstra medicamentele injectabile împotriva contaminării bacteriene. Un dezavantaj pentru organomercuriali este că eficacitatea lor bacteriostatică este redusă în prezenţa serului.

Acetat de fenilmercuric

Acetoxifenilmercurul apare sub formă de prisme albe care sunt solubile în alcool, dar doar uşor solubile în apă. Este folosit ca conservant.

O AGENŢI ANTIFUNGICI

Introducere generală în fungi: Micologie medicală

Descoperirea că unele boli infecţioase ar putea fi atribuite ciupercilor a precedat de fapt munca de pionierat a lui Pasteur şi Koch cu bacterii patogene cu câţiva ani. Doi microbiologi, Schonlein şi Gruby, au studiat ciuperca Trichophyton schoenleinii în 1839. În acelaşi an, Langenbeck a raportat microorganismul asemănător drojdiei responsabil de sturz (C. albicans). Gruby a izolat ciuperca responsabilă de favus pe felii de cartofi, a frecat-o pe capul unui copil şi a produs boala. Prin urmare, el a îndeplinit postulatele lui Koch cu 40 de ani înainte de a fi formulate.17 În ciuda începuturilor sale anterioare, micologia medicală a fost rapid umbrită de bacteriologie şi a început abia recent să primească atenţia serioasă pe care

o merită. Acest lucru este probabil atribuit naturii relativ benigne a micozelor comune, rarităţii celor mai grave şi necesităţii unei baze morfologice pentru identificarea diferenţială a acestor forme structural complexe.

Examinarea superficială arată că infecţiile fungice se împart în două grupe bine definite: micozele superficiale şi cele adânci.18 Micozele superficiale sunt, de departe, cele mai frecvente şi sunt cauzate, în cea mai mare parte, de un grup relativ omogen de ciuperci, dermatofitele. Acestea includ diferitele forme de tinea sau pecingine, care sunt infecţii ale părului sau foliculilor de păr, infecţiile superficiale ale zonelor intertriginoase sau plate ale pielii fără păr şi infecţiile unghiilor. De regulă, aceste leziuni sunt uşoare, superficiale şi restrânse. Microbii cauzali sunt saprofiti specializati cu capacitatea neobisnuita de a digera cheratina. Ei au rezervorul lor suprem în sol. Spre deosebire de micozele adânci, însă, acestea sunt transmise frecvent de la o gazdă la alta (de exemplu, piciorul atletului). O specie de drojdie, Candida, produce, de asemenea, o boală asemănătoare dermatofitei.

Micoze sistemice

Micozele sistemice, adânc înrădăcinate, au o distribuţie sporadică19, fiind comune în unele părţi ale lumii şi necunoscute în alte zone geografice. Aceste boli au o etiologie eterogenă. Bolile cauzate de organismele sistemice includ histoplasmoza, sporotricoza, blastomicoza, coccidioidomicoza, criptococoza şi paracoccidioidomicoza. Agenţii cauzali ai acestor boli sunt saprofitii care locuiesc în sol, cu capacitatea de a se adapta la mediul intern al gazdei lor. Aceste organisme au o cale comună de infecţie. Sporii fungici sunt inhalaţi în plămâni şi poate rezulta o afecţiune uşoară, asemănătoare frigului. Acesta poate fi singurul simptom. În cele mai multe cazuri, boala este inaparentă. În boala asimptomatică, diagnosticul se face adesea întâmplător. Sensibilizarea, care reflectă experienţa prezentă sau anterioară cu organismul, poate fi detectată printr-un test cutanat sau altă procedură imunologică. Sistemul imunitar se ocupă de aceste infecţii prin blocarea lor sau prin producerea de celule gigantice care sunt comune în hipersensibilităţile de tip IV. Examenul cu raze X sau autopsia relevă frecvent aceste leziuni. După cum sa menţionat anterior, organismele cauzatoare ale infecţiilor sistemice nu sunt transmise de obicei de la o gazdă la alta, dar infecţia de către organism într-o zonă endemică poate fi foarte comună. Puţine infecţii se dezvoltă în boala severă, profundă, răspândită şi adesea fatală observată la unele persoane. Daca infectia este simptomatica, semnele clinice pot fi cele ale unei boli usoare, autolimitante; sau infecţia poate deveni progresivă, cu simptome severe, leziuni ale ţesuturilor şi organelor şi, frecvent, deces. Recuperarea după o infecţie profundă de acest tip este însoţită de un răspuns imun anamnestic incert.

Infecţii fungice oportuniste20,21

În ultimii ani, din cauza utilizării excesive a antibioticelor antibacteriene, a utilizării agenţilor imunosupresori, a citotoxinelor, a iradierii şi a steroizilor, o nouă categorie de micoze sistemice a devenit proeminentă. Acestea sunt infecţiile fungice oportuniste. A existat o creştere bruscă a incidenţei acestor boli. Pacientul, ca urmare a terapiei medicamentoase, a bolii de bază sau a manipulării medicale, este lipsit de apărarea normală

conferită de flora microbiană. Acest lucru permite organismelor cu virulenţă inerentă în mod normal scăzută să exploateze gazda. Astfel de infecţii includ candidoza sistemică, aspergiloza şi mucormicoza. Infecţiile bacteriene, cum ar fi septicemia Gram-negativă, nocardioza şi infecţia cu Pseudomonas, infecţiile fungice precum Pneumocystis carinii şi oportuniştii virali, cum ar fi citomegalovirusul, atacă, de asemenea, astfel de pacienţi. Infecţiile multiple cu diferite microorganisme sunt frecvente. C. albicans este un oportunist deosebit de comun. Această drojdie este un membru al florei microbiene normale a gazdelor umane, în special în vagin. Utilizarea contraceptivelor predispune adesea pacientul la infecţia cu Candida spp. Flora fungică care locuieşte în intestin se poate dezvolta într-o suprainfecţie cu utilizarea antibioticelor pentru a steriliza intestinul înainte de operaţie. Candidoza orală este frecventă la persoanele slab hrănite, la pacienţii trataţi cu medicamente imunosupresoare şi la persoanele cu sindrom de imunodeficienţă dobândită (SIDA). Oportuniştii pot creşte în aproape orice circumstanţă în care sistemul imunitar al unui pacient este compromis.

Infecţii cutanate (dermatofitoze)22-24

De departe, cele mai comune tipuri de boli fungice umane sunt printre dermatofitoze. Acestea sunt infecţii superficiale ale epidermei keratinizate şi anexelor epidermice keratinizate (adică, părul şi unghiile). Severitatea unei infecţii depinde în mare măsură de localizarea leziunii şi de specia de ciupercă implicată. Deşi anumite alte ciuperci, în special Candida spp., produc boli similare clinic, un grup oarecum omogen de ciuperci, denumite dermatofite, este responsabil pentru majoritatea cazurilor. Capacitatea acestor organisme de a invada şi de a parazita ţesuturile cornificate ale părului, pielii şi unghiilor este strâns asociată şi depinde de caracteristica lor fiziologică comună - utilizarea metabolică a keratinei scleroproteice foarte insolubile. Utilizarea biochimică a keratinei este rară şi este împărtăşită de speciile dermatofite din familia Gymnoascaceae, cu doar câteva specii din familia Onygenaceae şi anumite tineae. La om, genurile Trichophyton (în special T. rubrum [unghii, barbă, piele netedă], T. tonsurans [scalp, barbă, unghii], T. violaceum [scalp, piele unghii], T. mentagrophytes [cea mai frecventă cauză a piciorului atletului], T. verrucosum [leziuni netede ale scalpului, barbă, unghii]. piele, infecţii ale unghiilor]), Microsporum (M. gypseum [scalp], M. fulvum [scalp, piele fără păr] şi M. canis [scalp, piele fără păr]) şi Epidermophyton (eczemă) conţin cele mai comune dermatofite. Aceste organisme provoacă afecţiuni cunoscute sub numele de tinea (pecingine). Unele dintre infecţiile comune cu tinea sunt enumerate în Tabelul 6.4. Ciuperca Pityrosporum orbiculare provoacă un tip suplimentar, tinea versicolor. Acest organism, numit Malassezia furfur în literatura mai veche, provoacă pete galbene până la maro sau descuamare continuă peste trunchi şi ocazional pe picioare, faţă şi gât. Zonele afectate pot fi identificate prin incapacitatea de a se bronza la soare.

Indiferent de tipul de ciupercă care provoacă o infecţie (Tabelul 6.5), tratamentul este extrem de dificil deoarece ciupercile, ca şi mamiferele, sunt eucariote. Multe structuri biochimice, în special membranele celulare, sunt aproape identice.

TABELUL 6.4 Localizările tipurilor comune de tinee (pecingine)

Tip	**Locație**
Tinea manuum	Hand
Tinea cruris	Groin
Tinea sicoza	Barbă
Tinea capitis	Scalp
Tinea unguium	Nails

cal, la fel ca multe reacţii biochimice. În consecinţă, medicamentele care vor ucide o ciupercă vor avea un efect toxic asupra celulelor umane la doze normale.

Există o uşoară diferenţă în membranele celulare. Straturile duble lipidice sunt instabile în sine şi nu ar putea să-şi menţină forma şi să-şi susţină funcţiile. Sterolii sunt încorporaţi în straturile duble pentru a acţiona ca agenţi de rigidizare. Gruparea 3-hidroxil reprezintă grupul polar „cap", iar scheletul de sterol nepolar şi lanţul lateral se aliniază perfect cu lanţurile nepolare ale stratului dublu. În celulele umane, sterolul din membrană este colesterolul (Fig. 6.1). La ciuperci, sterolul este ergosterol (Fig. 6.2). Această diferenţă reprezintă singura sursă de selectivitate pe care o avem în tratarea infecţiilor fungice. Dezvoltarea de noi medicamente antifungice s-a concentrat pe această diferenţă ca o modalitate de a obţine selectivitatea, creând medicamente antifungice foarte puternice, care sunt mult mai puţin toxice pentru gazda umană.

Infecţii fungice subcutanate22

Micoza subcutanată se referă la un grup de boli fungice în care sunt implicate atât pielea, cât şi ţesutul subcutanat, dar de obicei nu are loc diseminarea către organele interne. Agenţii cauzali sunt clasificaţi în mai multe genuri neînrudite. Acestea au următoarele caracteristici comune: (a) sunt în primul rând saprofite ale solului cu virulenţă foarte scăzută şi capacitate invazivă; şi (b) în majoritatea infecţiilor umane şi animale, acestea au acces ca urmare a unei traume a ţesutului. Multe, dacă nu toate, organisme au potenţialul de a stabili infecţii locale în anumite circumstanţe, în funcţie de adaptabilitatea lor şi de răspunsul gazdei. Reacţia tisulară în cele mai multe cazuri variază în funcţie de agentul în cauză, dar de obicei rămâne o leziune localizată similară cu cea provocată de un corp străin. Principalele tipuri de boli sunt cromomicoza, sporotricoza, micetomul, lobomicoza şi entomoftoromicoza. Un tip de dimorfism însoţeşte infecţia de către agenţi ai unora dintre aceste grupuri. Organismele suferă o morfogeneză de la forma lor saprofită într-un stadiu tisular sau parazitar.

Reacţii tisulare ale bolilor fungice23

Răspunsul tisular al gazdei la ciuperca infectantă variază foarte mult şi depinde oarecum de diferite organisme invazive. În infecţiile dermatofite, eritemul este generat.

Figura 6.1 • Colesterolul înglobat într-un strat dublu lipidic.

Figura 6.2 • Ergosterol încorporat într-un strat dublu lipidic.

aliat produs şi este rezultatul iritaţiei ţesuturilor de către organism. Uneori, apare o inflamaţie severă, urmată de ţesut cicatricial şi formarea cheloidelor. Acest lucru rezultă dintr-un răspuns inflamator exagerat şi o reacţie alergică la organism şi produsele sale.

Cu organismele care invadează ţesuturile vii, cum ar fi cele responsabile de bolile subcutanate şi sistemice, există, în general, o reacţie piogenă acută uniformă care dă loc la diferite boli cronice. Granulomul cu caseaţie şi granulomul pulmonar fibrocazeos sunt potenţiale rezultate ale infecţiei cu Histoplasma capsulatum, iar arterita trombotică, o tromboză caracterizată printr-o necroză coagulativă purulentă şi invazia vaselor de sânge, poate fi cauzată în timpul aspergilozei şi mucormicozei. Numărul mare de specii fungice ale multor morfotipuri, etiologia bolii lor şi diversitatea rezultatelor fac micologia medicală un domeniu complex.

Agenţi topici pentru dermatofitoze

În mod colectiv, dermatofitozele sunt numite tinea sau pecingine. Deoarece aceste infecţii tind să fie de actualitate, tratamentul lor a fost direcţionat către zonele de suprafaţă ale pielii. Pielea este o barieră formidabilă în calea pătrunderii medicamentelor şi mulţi dintre agenţii topici funcţionează cel mai bine dacă se adaugă un adjuvant care deschide funcţia de barieră a pielii. Agenţii cheratolitici cum ar fi acidul salicilic sau alţi compuşi ^-hidroxi îndeplinesc această funcţie în mod rezonabil de bine.

ACIZI GRASOS

Adulţii au o substanţă acidă, grasă în şi pe piele, numită sebum. Sebumul funcţionează ca un agent antifungic natural, parte a sistemului imunitar înnăscut. Acizii graşi au fost folosiţi de ani de zile cu ideea că dacă pe zona infectată ar putea fi aplicată o substanţă asemănătoare sebumului, efectul sebumului ar fi crescut şi ciupercile ar putea fi eradicate. Aplicarea acizilor graşi sau a sărurilor acestora are de fapt un efect antifungic, deşi unul slab.

Acizii graşi cu greutate moleculară mai mare au avantajul de a avea o volatilitate mai mică. Sărurile acizilor graşi sunt, de asemenea, fungicide şi oferă forme nevolatile pentru aplicare locală.

Acid propionic

Acidul propionic este un agent antifungic care nu este iritant şi netoxic. După aplicare, este prezent în transpiraţie în concentraţie scăzută (—0,01%). Formele de sare cu sodiu, potasiu, calciu şi amoniu sunt, de asemenea, fungicide. Acidul propionic este un lichid limpede, corosiv, cu un miros caracteristic. Este solubil în apă şi alcool. Sărurile sunt de obicei folosite deoarece sunt nevolatile şi inodore.

Propionat de zinc

Propionatul de zinc apare sub formă anhidră şi monohidrat. Este foarte solubil în apă, dar doar puţin solubil în alcool. Sarea este instabilă la umiditate, formând hidroxid de zinc şi acid propionic. Propionatul de zinc este utilizat ca fungicid, în special pe bandă adezivă.

Caprilat de sodiu

Caprilatul de sodiu este preparat din acid caprilic, care este o componentă a uleiurilor de cocos şi palmier. Sarea precipită sub formă de granule de culoare crem, care sunt solubile în apă şi puţin solubile în alcool.

Caprilatul de sodiu este utilizat local pentru tratarea dermatomicozelor superficiale cauzate de C. albicans şi Trichophyton, Microsporum şi Epidermophyton spp. Sarea de sodiu poate fi achiziţionată sub formă de soluţie, pulbere şi unguent.

Caprilat de zinc

Caprilatul de zinc este o pulbere fină albă care este insolubilă în apă sau alcool. Compusul este utilizat ca fungicid topic. Sarea este foarte instabilă la umiditate.

Acid undecilenic

Acid 10-undecenoic (Desenex, Cruex) obţinut din distilarea distructivă a uleiului de ricin. Acidul undecilenic este un lichid galben vâscos. Este aproape complet insolubil în apă, dar este solubil în alcool şi majoritatea solvenţilor organici.

Acidul undecilenic este unul dintre cei mai buni acizi graşi pentru utilizare ca fungicid, deşi ratele de vindecare sunt scăzute. Poate fi utilizat în concentraţii de până la 10% în soluţii, unguente, pulberi şi emulsii pentru administrare locală. Preparatul nu trebuie aplicat niciodată pe membranele mucoase deoarece este un iritant sever. Acidul undecilenic a fost

unul dintre agenţii folosiţi în mod tradiţional pentru piciorul atletului (tinea pedis). Ratele de vindecare sunt însă scăzute.

Triacetina

Triacetatul de gliceril (Enzactin, Fungacetin) este un lichid incolor, uleios, cu un miros uşor şi un gust amar. Compusul este solubil în apă şi miscibil cu alcool şi cu majoritatea solvenţilor organici.

Activitatea triacetinei este rezultatul acidului acetic eliberat prin hidroliza compusului de către esterazele prezente în piele. Eliberarea acidului este un proces autolimitat deoarece esterazele sunt inhibate sub pH 4.

Acid salicilic şi rezorcinol

Acidul salicilic este un acid aromatic puternic (pKa 2,5) cu proprietăţi atât antiseptice, cât şi keratolitice. Apare sub formă de cristale albe, asemănătoare unui ac sau o pulbere cristalină pufoasă, în funcţie de modul în care compusul a fost scos din soluţie. Acidul salicilic este doar puţin solubil în apă, dar este solubil în majoritatea solvenţilor organici. Aciditatea mai mare a acidului salicilic şi solubilitatea sa mai mică în apă în comparaţie cu acidul p-hidroxibenzoic sunt consecinţa legăturilor de hidrogen intramoleculare.

O

Acidul salicilic este utilizat extern în unguente şi soluţii pentru proprietăţile sale antifungice şi keratolitice. În sine, acidul salicilic este un agent antifungic slab.

m-Hidroxifenolul (resorcinol) posedă activitate antiseptică şi keratolitică. Apare sub formă de cristale albe, ca un ac şi are un gust uşor dulce. Resorcinolul este solubil în apă, alcooli şi solvenţi organici.

Acid benzoic

Acidul benzoic posedă efecte antifungice apreciabile, dar nu poate pătrunde în stratul exterior al pielii în zonele infectate. Prin urmare, acidul benzoic atunci când este utilizat ca agent antifungic trebuie amestecat cu un agent keratolitic. Amestecuri adecvate sunt acidul benzoic şi acidul salicilic şi acidul benzoic şi rezorcinolul. Un preparat vechi care este încă în

uz este Whitfield's Unguent, USP. Acest unguent conţine acid benzoic, 6%, şi acid salicilic, 6%, într-o bază de petrolat. Ratele de vindecare din astfel de preparate sunt scăzute.

FENOLI ŞI DERIVAŢI LOR

Mai mulţi fenoli şi derivaţii lor posedă proprietăţi antifungice topice. Unii dintre aceştia, cum ar fi hexilresorcinol şi paraclorometaxilenolul, au fost utilizaţi pentru tratamentul infecţiilor cu tinea. Doi compuși fenolici, cliochinolul și haloproginul, sunt încă oficiali în USP. Un al treilea agent, ciclopirox olamina, nu este un fenol, dar are proprietăți ca cele ale fenolilor. Toți acești agenți par să interfereze cu integritatea membranei celulare și cu funcționarea ciupercilor susceptibile.

Haloprogin

3-iodo-2-propinil-2,4,5-triclorfenil eterul (Halotex) cristalizează sub formă de alb până la galben pal, care sunt puțin solubile în apă și foarte solubile în etanol. Este un derivat eteric al unui fenol. Haloprogin este utilizat ca o cremă de 1% pentru tratamentul infecţiilor cu tinea superficială.

Formulările de haloprogin trebuie protejate de lumină deoarece compusul este fotosensibil. Haloprogin este disponibil sub formă de soluţie şi cremă, ambele într-o concentraţie de 1%. Haloproginul nu este probabil primul agent topic care ar trebui recomandat. Deşi ratele de vindecare pentru infecţiile fungice topice sunt relativ mari, acestea au un preţ ridicat. De obicei, leziunea se agravează înainte de a se ameliora. Inflamaţia şi iritaţia dureroasă sunt frecvente.

Cliochinol

5-Clor-7-iodo-8-chinolinol, 5-cloro8-hidroxi-7-iodochinolina sau iodoclorhidroxichina (Vioform) apare ca o pulbere spongioasa, sensibila la lumina, alb-galbuie, care este insolubila in apa. Vioform a fost folosit iniţial ca un substitut pentru iodoform în credinţa că eliberează iod în ţesuturi. A fost folosit ca pudră pentru multe afecţiuni ale pielii, cum ar fi dermatita atopică, eczeme, psoriazis şi impetigo. Un unguent sau cremă de 3% a fost folosit pe cale vaginală ca tratament pentru vaginita cu Trichomonas vaginalis. Cea mai bună utilizare pentru Vioform este în tratamentul topic al infecţiilor fungice, cum ar fi piciorul de atlet şi mâncărimea. Este disponibilă şi o combinaţie cu hidrocortizon (Vioform HC).

Figura 6.3 • Mecanismul de acţiune al 5-fluorocitozinei.

Ciclopirox Olamine25

Sarea de 6-ciclohexil-1-hidroxil-4-metil-2(1H)-piridinonă etanolamină (Loprox) este un agent antifungic cu spectru larg destinat numai utilizării topice. Este activ împotriva dermatofiţilor, precum şi a drojdiilor patogene (C. albicans) care sunt agenţi cauzali ai infecţiilor fungice superficiale.

Ciclopirox este considerat un agent de elecţie în tratamentul candidozei cutanate, tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis şi tinea versicolor. Este un agent de linia a doua pentru tratamentul onicomicozei (pecingine a unghiilor). Loprox este formulat ca o cremă şi o loţiune, fiecare conţinând 1% sare de etanolamină solubilă în apă. Se crede că ciclopiroxul acţionează asupra membranelor celulare ale ciupercilor susceptibile la concentraţii scăzute pentru a bloca transportul aminoacizilor în celule. La concentraţii mai mari, integritatea membranei se pierde, iar constituenţii celulari se scurg.

Antifungice nucleozide

Flucitozina26

5-fluorocitozină, 5-FC, 4-amino-5-fluor-2(1H)-pirimidină, 2-hidroxi-4-amino-5-fluorpirimidină (Ancobon). 5-Fluorocitozina este un agent antifungic activ pe cale orală, cu un spectru de activitate foarte îngust. Este indicat numai pentru tratamentul infecţiilor sistemice grave cauzate de tulpini sensibile de Candida şi Cryptococcus spp.

Mecanismul de acţiune al 5-fluorocitozinei (5-FC) a fost studiat în detaliu şi este prezentat în Figura 6.3. Medicamentul intră în celula fungică prin transport activ pe ATPaze care transportă în mod normal pirimidinele. Odată în interiorul celulei, 5-fluorocitozina este dezaminată într-o reacţie catalizată de citozin deaminaza pentru a produce 5-fluorouracil (5-FU). 5-fluorouracilul este metabolitul activ al medicamentului. 5-Fluorouracilul intră în căile de sinteză atât a ribonucleotidelor, cât şi a dezoxiribonucleotidelor. Trifosfaţii de fluororibonucleotide sunt încorporaţi în ARN, determinând sinteza defectuoasă a ARN. Această cale provoacă moartea celulelor. În seria dezoxiribonucleotidelor, 5-fluorodeoxiuridină monofosfat (F-dUMP) se leagă de acidul 5,10-metilentetrahidrofolic, întrerupând substratul cu un singur carbon care alimentează sinteza timidilatului. Prin urmare, sinteza ADN-ului este blocată.

Rezistenţa la 5-FC este foarte comună şi apare la mai multe niveluri. Unul principal este la etapa în care medicamentul este transportat în celula fungică. Sistemul de transport devine pur şi simplu impermeabil la 5-FC. Etapa citozin deaminazei este un alt punct în care apare rezistenţa, iar reacţia UMP pirofosforilază este un al treilea punct în care celulele fungice pot deveni rezistente. Indiferent de care dintre aceste mecanisme operează, rezistenţa fungică se dezvoltă rapid şi complet atunci când se administrează 5-FC. După câteva intervale de dozare, medicamentul este practic inutil. O strategie utilizată pentru a scădea rezistenţa şi pentru a prelungi efectul 5-FC este administrarea acestuia cu antibioticul polien amfotericina B. Antibioticul creează găuri în membrana celulelor fungice, ocolind etapa de transport şi permiţând intrarea 5-FC. În plus, poate fi utilizată o doză mai mică de 5-FC, prevenind rezistenţa prin alte mecanisme pentru o perioadă mai lungă.

Antibiotice antifungice27,28

Antibioticele antifungice alcătuiesc un grup important de agenţi antifungici. Toate antibioticele sunt marcate de complexitatea lor. Există două clase: polienele, care conţin un număr mare de agenţi, doar câţiva fiind utili şi griseofulvina (un membru al clasei).

POLIENE

Mai multe antibiotice antifungice complexe structural au fost izolate din bacteriile din sol din genul Streptomyces. Compuşii sunt similari, prin aceea că conţin un sistem de duble legături conjugate în inele lactonice macrociclice. Ele diferă de structurile de tip eritromicină (macrolide; vezi capitolul 8), prin faptul că sunt mai mari şi conţin sistemul -ene conjugat de legături duble. Prin urmare, ele sunt numite antibiotice poliene. Polienele utile clinic se împart în două grupări în funcţie de dimensiunea inelului macrolidic. Polienele cu inele cu 26 de membri, cum ar fi natamicina (pimaricina), formează un grup, în timp ce macrociclurile cu 38 de membri, cum ar fi amfotericina B şi nistatina, formează celălalt grup. De asemenea, comune polienelor sunt (a) o serie de grupări hidroxil pe porţiunea derivată din acid a inelului şi (b) o deoxiaminohexoză legată glicozidic numită micozamină. Numărul de legături duble din inelul macrociclic diferă de asemenea. Natamicina, cel mai mic macrociclu, este o pentaenă; nistatina este o hexaenă; iar amfotericina B este o heptaenă.

Polienele nu au activitate împotriva bacteriilor, rickettsiei sau virușilor, dar sunt agenți antifungici foarte puternici, cu spectru larg. Au activitate împotriva anumitor protozoare, cum ar fi Leishmania spp. Sunt eficiente împotriva drojdiilor patogene, mucegaiurilor și dermatofitelor. Concentrațiile scăzute de poliene in vitro vor inhiba Candida spp., Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, H. capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Mucor mucedo, Aspergillus fumigatus, Cephalosporium spp. și Fusarium spp.

Utilizarea polienelor pentru tratamentul infecțiilor sistemice este limitată de toxicitatea medicamentelor, solubilitatea lor scăzută în apă și stabilitățile lor chimice slabe. Amfotericina B, singura polienă utilă pentru tratamentul infecțiilor sistemice grave, trebuie solubilizată cu un detergent. Celelalte poliene sunt indicate doar ca agenți topici pentru infecțiile fungice superficiale.

Mecanismul de acțiune al polienelor a fost studiat în detaliu. Datorită formei lor tridimensionale, o structură nepolară asemănătoare butoiului acoperită de un grup polar (zahărul), ele pătrund în membrana celulelor fungice, acționând ca „componente false ale membranei" și se leagă strâns de ergosterol, provocând perturbarea membranei, încetarea activității enzimelor membranare și pierderea constituenților celulari, în special ionii de potasiu. De fapt, prima reacție observabilă in vitro la tratarea unei culturi fungice cu amfotericină B este pierderea ionilor de potasiu. Medicamentul este fungistatic la concentrații mici și fungicid la concentrații mari. Acest lucru sugerează că, la concentrații scăzute, polienele se leagă de o componentă enzimatică legată de membrană, cum ar fi o ATPază.

Amfotericina B

Izolarea amfotericinei B (Fungizone) a fost raportată în 1956 de Gold și colab.29 Compusul a fost purificat din berea de fermentație a unei culturi de sol a actinomicetului Streptomyces nodosus, care a fost izolat în Venezuela. Primul izolat din streptomicet a fost un amestec separabil de doi compuși, denumiți amfotericine A și B. În culturile testate, compusul B s-a dovedit a fi mai activ și acesta este cel utilizat clinic.30 Structura și stereochimia absolută sunt așa cum se arată.

Se crede că amfotericina B interacționează cu sterolii membranari (ergosterolul din ciuperci) pentru a produce un agregat care formează un canal transmembranar. Interacțiunile intermoleculare de legături de hidrogen dintre grupările hidroxil, carboxil și amino stabilizează canalul în forma sa deschisă, distrugând activitatea de simport și permițând conținutului citoplasmatic să se scurgă. Efectul este similar cu colesterolul. Aceasta explică toxicitatea la pacienții umani. După cum sugerează și numele, amfotericina B este o substanță amfoteră, cu o grupare amino primară atașată la inelul de micozamină și o grupare carboxil pe macrociclu. Compusul formează cristale galbene intense care sunt puțin solubile în solvenți organici, dar insolubile în apă. Deși amfotericina B formează săruri atât cu acizi cât și cu baze, sărurile sunt doar ușor solubile în apă (-0,1 mg/mL) și, prin urmare, nu pot fi utilizate sistemic. Pentru a crea o formă de dozare parenterală, amfotericina B este stabilizată ca o dispersie coloidală tamponată în micelii cu deoxicolat de

sodiu.31 Structura în formă de butoi a antibioticului dezvoltă forţe interactive cu componentele micelare, creând o dispersie solubilă. Preparatul este sensibil la lumină, căldură, sare şi detergent.

Amfotericina B parenterală este indicată pentru tratamentul infecţiilor fungice severe, care pot pune viaţa în pericol, inclusiv formele diseminate de coccidioidomicoză şi histoplasmoză, sporotricoză, blastomicoză nord-americană, criptococoză, mucormicoză şi aspergiloză.

Utilitatea amfotericinei B este limitată de o prevalenţă ridicată a reacţiilor adverse. Aproape 80% dintre pacienţii trataţi cu amfotericină B dezvoltă nefrotoxicitate. Sunt frecvente febra, cefaleea, anorexia, suferinţa gastro-intestinală, starea de rău şi durerile musculare şi articulare. Durerea la locul injectării şi tromboflebita sunt complicaţii frecvente ale administrării intravenoase. Medicamentul nu trebuie niciodată administrat intramuscular. Activitatea hemolitică a amfotericinei B poate fi o consecinţă a capacităţii sale de a leşi colesterolul din membranele celulelor eritrocitare.

Pentru infecţiile fungice ale sistemului nervos central (SNC) (de exemplu, criptococoza), amfotericina B este amestecată cu lichidul cefalorahidian (LCR) care este obţinut dintr-un robinet spinal. Soluţia de amfotericină B este apoi reinjectată prin robinet. Pentru infecţii severe, este posibil ca această procedură să fie repetată de mai multe ori.

Amfotericina B pentru injecţie este furnizată sub formă de turtă sterilă liofilizată sau pulbere care conţine 50 mg de antibiotic cu 41 mg deoxicolat de sodiu care se dispersează în 10 ml de apă. Perfuzia, care furnizează 0,1 mg/mL, este preparată prin diluare suplimentară (1:50) cu 5% dextroză pentru injecţie. Soluţia salină normală nu poate fi folosită deoarece va sparge miceliile. Suspensia trebuie preparată proaspăt şi utilizată în 24 de ore. Chiar şi pulberea trebuie refrigerată şi protejată de lumină.

Au fost dezvoltate mai multe forme de dozare sterile32 cu amfotericină B amestecată cu un purtător lipidic cu scopul de a contracara toxicitatea limitatoare de doză a medicamentului după administrarea parenterală. Acestea includ dispersia coloidală de amfotericină B (Amphocil, Amphocyte), care conţine părţi aproape egale de medicament şi sulfat de colesterol într-o suspensie de particule asemănătoare discului; Abelcet, o combinaţie 1:1 de amfotericină B cu La-dimiristoilfosfatidilcolină (7 părţi) şi La-dimiristoilfosfatidilglicerol (3 părţi) pentru a crea o suspensie de foi de tip panglică; şi amfotericină B lipozomală (AmBisome), un preparat vezicular laminar mic constând dintr-un raport molar de aproximativ 1:10 de amfotericină B şi lipide (fosfatidilcolină de soia hidrogenată, colesterol şi distearoilfosfatidilcolină într-un raport de 10:5:4) pentru o suspensie apoasă.

Motivul din spatele acestor preparate lipidice este simplu: amfotericina B ar trebui să aibă o aviditate mai mare pentru vehiculul lipidic decât pentru colesterolul din membranele celulare. Prin urmare, toxicitatea ar trebui redusă. Amfotericina B asociată lipidelor trebuie introdusă în sistemul reticuloendotelial, concentrându-se în ţesuturile limfatice, splină, ficat şi plămâni, unde tind să se localizeze ciupercile infecţioase. Lipazele elaborate de ciuperci şi

gazdă ar trebui să elibereze medicamentul din purtătorul lipidic, făcându-l disponibil pentru a lega ergosterolul în membranele celulelor fungice pentru a-şi exercita activităţile fungistatice şi fungicide.

Utilizarea clinică a fiecăruia dintre preparatele lipidice aprobate a arătat o toxicitate renală redusă. Amfotericina B lipozomală a fost aprobată special pentru tratamentul aspergilozei pulmonare datorită superiorităţii demonstrate faţă de suspensia stabilizată cu deoxicolat de sodiu.

Amfotericina B este, de asemenea, utilizată local pentru tratarea micozelor cutanate şi mucocutanate cauzate de C. albicans. Medicamentul este furnizat în diferite forme topice, inclusiv o cremă 3%, o loţiune 3%, un unguent 3% şi o suspensie orală de 100 mg/ml. Suspensia orală este destinată tratamentului candidozei bucale şi faringiene. Pacientul trebuie să bată suspensia în gură şi să o înghită. Suspensia are un gust foarte prost, aşa că respectarea poate fi o problemă. A fost descrisă o rezistenţă care se dezvoltă lent la amfotericina B. Se crede că aceasta se referă la modificări ale membranei celulare fungice.

Nistatina

Nistatina (Mycostatin) este un antibiotic polienic care a fost izolat pentru prima dată în 1951 dintr-o tulpină a actinomicetului Streptomyces noursei de către Hazen şi Brown.33 Apare sub formă de pulbere galbenă până la cafeniu deschis. Nistatina este foarte puţin solubilă în apă şi puţin solubilă în solvenţi organici. Compusul este instabil la umiditate, căldură şi lumină.

Porţiunea agliconă a nistatinei se numeşte nistatinolidă. Este alcătuit dintr-un inel lactonic de macrolidă cu 38 de membri care conţine un singur fragment de tetraenă şi dienă separată de două grupări metilen.34 Agliconul conţine, de asemenea, opt grupări hidroxil, o grupare carboxil şi funcţionalitatea ester de lactonă. Întregul compus este construit prin legarea agliconului de micozamină. Structura completă a nistatinei a fost determinată prin degradare chimică şi cristalografie cu raze X.35

Nistatina nu este absorbită sistemic atunci când este administrată pe cale orală. Este aproape insolubil în toate condiţiile. De asemenea, este prea toxic pentru a fi administrat parenteral. Prin urmare, este utilizat doar ca agent topic. Nistatina este un agent valoros pentru tratamentul infecţiilor moniliale locale şi gastrointestinale cauzate de C. albicans şi alte specii de Candida. Pentru tratamentul candidozei cutanate şi mucocutanate, este furnizat sub formă de cremă, unguent şi pulbere. Comprimatele vaginale sunt disponibile pentru controlul candidozei vaginale. Tabletele orale şi trochetele sunt utilizate în tratamentul candidozei gastrointestinale şi orale. Combinaţiile de nistatin cu tetraciclină pot fi utilizate pentru a preveni creşterea excesivă a moniliului cauzată de distrugerea microflorei bacteriene a intestinului în timpul terapiei cu tetraciclină.

Deşi nistatina este un compus pur cu structură cunoscută, doza sa este încă exprimată în unităţi. Un miligram de nistatin conţine nu mai puţin de 2.000 de unităţi USP.

Natamicină36,37

Natamycin (pimaricin; Natacyn) este un antibiotic polienic obţinut din culturi de Streptomyces natalensis.

Structura natamicinei constă dintr-un inel lactonic cu 26 de membri care conţine un cromofor tetraen, o grupare carbonil lactonă a,ft-nesaturată, trei grupări hidroxil, un carboxil

grup, un epoxid trans şi o micozamină alăturată glicozidic. Ca şi celelalte antibiotice poliene, natamicina este amfoterică.

Mecanismul de acţiune al polienelor mai mici diferă de cel al amfotericinei B şi al nistatinei. Polienele cu inele cu 26 de membri provoacă atât scurgeri de ioni de potasiu, cât şi liza celulară la aceeaşi concentraţie, în timp ce polienele cu inele cu 38 de membri cauzează scurgeri de potasiu la concentraţii scăzute, fungistatice şi liza celulară la concentraţii ridicate, fungicide. Polienele mai mici sunt fungistatice şi fungicide în acelaşi interval de concentraţie.

Natamicina posedă activitate in vitro împotriva mai multor drojdii şi ciuperci filamentoase, inclusiv Candida, Aspergillus, Cephalosporium, Penicillium şi Fusarium spp. Medicamentul este furnizat sub formă de suspensie oftalmică 5% destinată tratamentului conjunctivitei fungice, blefaritei şi keratitei.

Alte antibiotice antifungice

Griseofulvin

Griseofulvina (Grisactin, Gris-PEG, Grifulvin) a fost raportată pentru prima dată în 1939 de Oxford şi colab.38 ca un antibiotic obţinut din ciuperca Penicillium griseofulvum. A fost izolat iniţial ca „factor de curling" în plante. Aplicarea extractelor care conţin antibioticul pe părţile frunzelor infectate cu ciuperci a făcut ca frunza să se încurce. Medicamentul a fost utilizat de mulţi ani pentru acţiunea sa antifungică la plante şi animale. În 1959, griseofulvina a fost introdusă în medicina umană pentru tratamentul infecţiilor cu tinea pe cale sistemică.

Griseofulvina este un exemplu de structură rară în natură, un compus spiro. Structura griseofulvinei a fost determinată de Grove şi colab.39 ca fiind 7-clor-2',4,6-trimetoxi-6', jB-

metilspiro[benzofuran-2(3H)-1'-[2]ciclohexen]-3,4'-dionă. Compusul este o pulbere albă, amară, stabilă la căldură sau un solid cristalin, care este puțin solubil în apă, dar solubil în alcool și alți solvenți nepolari. Este foarte stabil când este uscat.

Griseofulvina a fost folosită de mult timp pentru tratamentul sistemic al infecțiilor cu pecingine refractare ale corpului, părului, unghiilor și picioarelor cauzate de specii de ciuperci dermatofite, inclusiv Trichophyton, Microsporum,

Capitolul 6 # Agenții antiinfecțioși 199 și Epidermophyton. După absorbția sistemică, griseofulvina este transportată de către circulația sistemică și paturile capilare către piele, unghii și foliculii de păr, unde se concentrează în celulele precursoare de keratina, care sunt treptat exfoliate și înlocuite cu țesut sănătos. Griseofulvina este un agent fungistatic, iar pe măsură ce noul țesut sănătos se dezvoltă, medicamentul previne reinfecția. Tratamentul trebuie continuat până când tot țesutul infectat a fost exfoliat, deoarece țesuturile vechi vor încă susține și găzduiesc creșterea ciupercilor. Terapia în țesuturile cu creștere lentă, cum ar fi unghiile, trebuie continuată timp de câteva luni. Respectarea regimului de medicamente este obligatorie. În unele cazuri, cum ar fi cu unghiile, este posibil să se observe țesut nou, sănătos, care crește pentru a înlocui țesutul infectat. Griseofulvina nu posedă activitate antibacteriană și nici nu este eficientă împotriva P. obiculare, organismul care provoacă tinea versicolor.

Au fost raportate puține efecte adverse pentru griseofulvină. Cele mai frecvente sunt reacțiile alergice, cum ar fi erupția cutanată și urticaria, tulburările gastro-intestinale, durerile de cap, amețelile și insomnia.

Biodisponibilitatea orală a griseofulvinei este foarte slabă. Compusul este foarte lipofil cu solubilitate scăzută în apă. Cele mai reușite încercări de îmbunătățire a absorbției s-au concentrat pe crearea griseofulvinei micronizate (ultramicrosized, microsized). Reducerea dimensiunii particulelor, în teorie, ar trebui să îmbunătățească dizolvarea în stomac și absorbția. Eficiența absorbției gastrice a griseofulvinei ultramicrorizate față de forma microsized este de aproximativ 1,5, permițând o reducere a dozei cu o treime. Au fost sintetizați mai mulți derivați structurali, dar nu au reușit să îmbunătățească absorbția. Poate cel mai bun sfat pe care farmacistul îl poate da unui pacient care urmează să utilizeze griseofulvină este să ia medicamentul cu o masă grasă, ca și în cazul sosurilor de salată.

Griseofulvina este o otravă mitotică a fusului.39,40 In vitro, oprește rapid diviziunea celulară în metafază. Determină o dizolvare rapidă, reversibilă a aparatului fusului mitotic, probabil prin legarea cu dimerul de tubulină care este necesar pentru asamblarea microtubulilor. Toxicitatea selectivă pentru ciuperci se datorează probabil tendinței medicamentului de a se concentra în țesuturile bogate în keratina, unde dermatofitele stabilesc de obicei infecții.

Alilamine și compuși înrudiți

Clasa alilaminei de agenți antifungici a fost descoperită ca rezultat al analizei aleatorii a unui inventar chimic pentru compuși cu activitate antifungică. Studiile de structură-activitate din

serie au condus ulterior la descoperirea unor compuşi cu potenţă sporită şi activitate orală potenţială, cum ar fi terbinafina.41,42 Investigarea mecanismului de acţiune al alilaminelor a demonstrat că compuşii interferează cu o etapă incipientă în biosinteza ergosterolului, şi anume, epoxidarea epoxidazei de către equalazed-equalazedspază. Squalen epoxidaza43 formează un epoxid în poziţia C2-C3 a scualenei (Fig. 6.4). Deschiderea epoxidului sub cataliză acidă dă un carbocation care iniţiază reacţia „fermoar squalen" care formează nucleul steroidului. Inhibarea squalen epoxidazei opreşte biosinteza ergosterolului şi provoacă o acumulare de squalen, care destabilizează membrana celulară fungică. Alilaminele exercită o acţiune fungicidă împotriva dermatofitelor şi altor ciuperci filamentoase, dar acţiunea lor împotriva drojdiilor patogene, precum Candida spp., este în mare măsură fungistatică.

Deşi squalen epoxidaza de mamifere este slab inhibată de alilamine, biosinteza colesterolului nu pare să fie modificată.

Două alilamine, naftifina şi terbinafina, au fost aprobate ca agenţi topici pentru tratamentul tinea pedis, tinea cruris şi tinea corporis cauzate de Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes sau, respectiv, Epidermophyton floccosum. Agentul tolnaftat, deşi nu este o alilamină, inhibă squalen epoxidaza şi are un spectru de activitate similar cu cel al alilaminelor. Prin urmare, tolnaftatul este clasificat cu alilaminele. Alilaminele sunt baze slabe care formează săruri clorhidrat care sunt uşor solubile în apă.

Clorhidrat de naftifină

Clorhidratul de N-metil-N-(3-fenil2-propenil)-1-naftalenemetanamină (Naftin) este o pulbere cristalină albă care este solubilă în solvenţi polari, cum ar fi etanolul şi clorura de metilen. Este furnizat într-o concentraţie de 1% într-o cremă şi într-un gel pentru tratamentul topic al pecinginei, al piciorului de atlet şi al mâncărimii. Deşi neaprobată pentru aceste utilizări, naftifina a demonstrat eficacitate pentru tratamentul pecinginei barbei, pecinginei scalpului şi tinea versicolor.

Clorhidrat de terbinafină

Clorhidratul de (E)-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalen-metanamină (Lamisil) este un material cristalin alb murdar care este solubil în solvenţi organici polari, cum ar fi metanolul, etanolul şi clorura de metilen, dar este solubil numai în apă. Baza liberă extrem de lipofilă este insolubilă în apă. Clorhidratul de terbinafină este disponibil într-o cremă de 1% pentru administrare locală pentru tratamentul tinea pedis, tinea corporis şi tinea cruris. Terbinafina este mai puternică decât naftifina şi a demonstrat, de asemenea, activitate orală împotriva onicomicozei (pecingine a unghiilor). Nu a fost aprobat în Statele Unite pentru administrare orală.

Tolnaftat

O,2-naftil m,N-dimetiltiocarbanilat (Tinactin, Aftat, NP-27) este un solid cristalin alb care este insolubil în apă, puțin solubil în alcool și solubil în majoritatea solvenților organici. Compusul, un tioester al ^-naftolului, este fungicid împotriva dermatofitelor, cum ar fi Trichophyton, Microsporum și Epidermophyton spp., care provoacă infecții cu tinea superficială. Tolnaftat este disponibil într-o concentrație de 1% în creme, pulberi, aerosoli, geluri și soluții pentru tratamentul pecinginei, mâncărimii și piciorului de atlet. S-a demonstrat că tolnaftatul acționează ca un inhibitor al squalen epoxidazei44 în ciupercile susceptibile, deci este clasificat cu antimicoticele alilamină. Tolnaftat este formulat în preparate destinate a fi utilizate cu unghiile artificiale pentru a contracara șansele crescute de apariție a pecinginei patului unghial.

Agenți antifungici azolici

Azolii reprezintă o clasă de agenți antifungici sintetici care posedă un mecanism unic de acțiune. Cu aceste medicamente, se poate obține selectivitate pentru ciuperca infectantă asupra gazdei. În funcție de medicamentul azol utilizat, se pot trata infecții variind de la dermatofitoze simple până la infecții fungice sistemice profunde care pun viața în pericol. Cercetările în desfășurare în prezent în Statele Unite vizează dezvoltarea azolilor și compușilor mai puternici care pătrund mai eficient în bariera hemato-encefalică. Primii membri ai clasei au fost imidazolii puternic substituiți, cum ar fi clotrimazolul și miconazolul. Studiile de structură-activitate au arătat că inelul imidazol ar putea fi înlocuit cu un inel bioizosteric 1,2,4-triazol fără a afecta negativ proprietățile antifungice ale moleculei. Prin urmare, termenul mai generic azoli se referă la această clasă de agenți antifungici.

SPECTRU ANTIFUNGIC

Azolii tind să fie eficienți împotriva majorității ciupercilor care provoacă infecții superficiale ale pielii și membranelor mucoase, inclusiv dermatofite precum Trichophyton, Epidermophyton și Microsporum spp. și drojdii precum C. albicans. Pe de altă parte, ele prezintă, de asemenea, activitate împotriva drojdiilor care provoacă infecții sistemice, inclusiv C. immitis, C. neoformans, Paracoccidioides brasiliensis, Petriellidium boydii, B. dermatitidis și H. capsulatum.

MECANISM DE ACȚIUNE

Efectele azolilor asupra biochimiei fungice au fost studiate pe larg, dar sunt încă multe de învăţat.45 La

concentratii mari in vitro (micromolare), azolii sunt fungicide; la concentraţii scăzute in vitro (nanomolare), sunt fungistatice. Efectul fungicid este în mod clar asociat cu deteriorarea membranei celulare, cu pierderea componentelor celulare esenţiale, cum ar fi ionii de potasiu şi aminoacizii. Efectul fungistatic al azolilor la concentraţie scăzută a fost asociat cu inhibarea enzimelor legate de membrană. O enzimă din clasa citocromului P450, lanosterol 14^-demetilaza, este ţinta probabilă pentru azoli.46 P450 posedă un fragment hem ca parte a structurii sale (Fig. 6.5), iar perechile de electroni de bază ale inelelor azolice pot ocupa un loc de legare pe P450, împiedicând transformarea enzimei. Funcţia lanosterol 14^-demetilazei este de a îndepărta oxidativ o grupare metil din lanosterol în timpul biosintezei ergosterolului.

Când demetilarea este inhibată, 14a-sterolul se acumulează în membrană, provocând destabilizare. Pe măsură ce se întâmplă acest lucru, sunt iniţiate mecanisme de reparare, cum ar fi sinteza chitinei, pentru a repara deteriorarea. Acest lucru degradează şi mai mult funcţia membranei. Lanosterol 14a-demetilaza este, de asemenea, necesară pentru biosinteza colesterolului la mamifere, iar azolii sunt cunoscuţi că inhibă biosinteza colesterolului.47 În general, sunt necesare concentraţii mai mari de azoli pentru a inhiba enzima mamiferelor. Aceasta oferă selectivitate pentru acţiunea antifungică. 1,2,4-triazolii par să cauzeze o incidenţă mai mică a efectelor endocrine şi a hepatotoxicităţii decât imidazolii corespunzători, posibil din cauza unei afinităţi mai scăzute pentru enzimele citocromului P450 de mamifer implicate.48 Modul primar de rezistenţă la triazoli şi imidazoli în C. albicans este dezvoltarea mutaţiilor gene colaterale în ERG11. C14-a-sterol demetilaza. Aceste mutaţii par să protejeze hemul din buzunarul enzimei de legarea de azol, dar permit accesul substratului natural al enzimei, lanosterol. Rezistenţa încrucişată este conferită tuturor azolilor. Creşterea efluxului de azoli de către caseta de legare a ATP (ABC-1, care transportă în mod normal colesterolul) şi transportatorii majori ai superfamiliei facilitatoare se pot adăuga la rezistenţa la fluconazol la C. albicans şi C. glabrata. Producţia crescută de C14-a-sterol demetilază ar putea fi o altă cauză a rezistenţei.

RELATII STRUCTURA-ACTIVITATE

Cerinţa structurală de bază pentru membrii clasei azoli este un inel imidazol slab bazic sau 1,2,4-triazol (pKa de 6,5-6,8) legat printr-o legătură azot-carbon de restul structurii. La nivel molecular, se crede că atomul de azot amidin (N-3 în imidazoli, N-4 în triazoli) se leagă de fierul hem al citocromului P450 legat de enzimă pentru a inhiba activarea oxigenului molecular şi pentru a preveni oxidarea substraturilor steroidice de către enzimă. Cei mai puternici azoli antifungici posedă două sau trei inele aromatice, dintre care cel puţin unul este substituit cu halogen (de exemplu, 2,4-diclorfenil, 4-clorfenil, 2,4-difluorfenil) şi alte grupări funcţionale nepolare. Doar substituţia 2 şi/sau 2,4 dă compuşi azolici eficienţi. Atomul de halogen care dă cei mai puternici compuşi este fluorul, deşi s-a demonstrat că grupările funcţionale precum acizii sulfonici fac acelaşi lucru. Substituţia în alte poziţii ale inelului dă compuşi inactivi. Probabil, porţiunea mare nepolară a acestor molecule imită

partea steroidică nepolară a substratului pentru lanosterol 14a-demetilază, lanosterol, ca formă şi dimensiune.

Funcţionalitatea nepolară conferă azolii antifungici lipofilitate ridicată. Bazele libere sunt de obicei insolubile în apă, dar sunt solubile în majoritatea solvenţilor organici, cum ar fi etanolul. Fluconazolul, care posedă două fragmente de triazol polar, este o excepţie, deoarece este suficient de solubil în apă pentru a fi injectat intravenos ca soluţie de bază liberă.

PRODUSE

Clotrimazol

1-(o-Cloro-a,a-difenilbenzil)imidazol (Lotrimin, Gyne-Lotrimin, Mycelex) este un medicament antifungic cu spectru larg care este utilizat local pentru tratamentul infecţiilor cu tinea şi candidozei. Apare ca un solid cristalin alb care este puţin solubil în apă, dar solubil în alcool şi majoritatea solvenţilor organici. Este o bază slabă care poate fi solubilizată de acizi minerali diluaţi.

Clotrimazolul este disponibil sub formă de soluţie în polietilen glicol 400, o loţiune şi o cremă într-o concentraţie de 1%. Toate acestea sunt indicate pentru tratamentul tinea pedis, tinea cruris, tinea capitis, tinea versicolor sau candidoza cutanata. Pentru candidoza vulvovaginală sunt disponibile o cremă vaginală 1% şi tablete de 100 mg şi 500 mg. Clotrimazolul este extrem de stabil, cu o perioadă de valabilitate de peste 5 ani.

Deşi clotrimazolul este eficient împotriva diferitelor drojdii patogene şi este destul de bine absorbit pe cale orală, provoacă tulburări gastrointestinale severe. De asemenea, se leagă în proporţie de proteine şi, prin urmare, nu este considerat biodisponibil optim. Clotrimazolul nu este considerat adecvat pentru tratamentul infecţiilor sistemice.

Nitrat de econazol

1-[2-[(4-Clorfenil)metoxi]-2-(2,4-diclorfenil)-etil]-1/-imidazol (Spectazol) este o sare albă de acid azotic cristalin a econazolului. Este doar puţin solubil în apă şi în majoritatea solvenţilor organici.

Econazolul este utilizat ca o cremă 1% pentru tratamentul topic al infecţiilor locale cu tinea şi al candidozei cutanate.

Nitrat de butoconazol

1-[4-(4-Clorfenil)-2-[(2,6-diclorfenil)-tio]butil]-1//-imidazol (Femstat) este un medicament antifungic cu spectru extrem de larg care este eficient în mod specific împotriva C. albicans. Este furnizat sub formă de cremă vaginală care conţine 2% sare. Este destinat tratamentului candidozei vaginale.

Nitrat de sulconazol

Mononitratul de 1-[2,4-diclor-jB-[^-clorbenzil)tio]fenetil]imidazol (Exelderm) este sarea albă cristalină a sulconazolului de acid azotic. Este puţin solubil în apă, dar solubil în etanol. Sarea este utilizată într-o soluţie şi o cremă în concentraţie de 1% pentru tratamentul infecţiilor locale cu tinea, cum ar fi mâncărimea, piciorul de atlet şi pecingine.

Nitrat de oxiconazol

Mononitratul de (Z)-1-(2,4-diclorfenil)-2-(1 H-imidazol-1-il)etanon-0-[2,4-diclorfenil)metil]oximă (Oxistat) este o sare albă de acid azotic cristalin. Este utilizat în forme de dozare de cremă şi loţiune în concentraţie de 1% pentru tratamentul tinea pedis, tinea corporis şi tinea capitis.

Tioconazol

1-[2-[(2-clor-3-tienil)metoxi]2-(2,4-diclorfenil)-etil]-1 H-imidazol (Vagistat) este utilizat pentru tratamentul candidozei vulvovaginale. Este disponibil un unguent vaginal care conţine 6,5% din baza liberă. Tioconazolul este mai eficient împotriva Torulopsis glabrata decât alţi azoli.

Nitrat de miconazol

Mononitratul de 1-[2-(2,4-diclorfenil)-2-[2,4-diclorfenil]-metoxi]etil]-1 H-imidazol (Monistat, Micatin) este o bază slabă cu un pKa de 6,65. Sarea acidului azotic apare sub formă de cristale albe care sunt puţin solubile în apă şi în majoritatea solvenţilor organici.

Baza liberă este disponibilă într-o formă injectabilă, solubilizată cu polietilen glicol şi ulei de ricin şi destinată tratamentului infecţiilor fungice sistemice grave, cum ar fi candidoza, coccidioidomicoza, criptococoza, petriellidioza şi paracoccidioidomicoza. De asemenea, poate fi utilizat pentru tratamentul candidozei mucocutanate cronice. Deşi efectele toxice grave de la administrarea sistemică a miconazolului sunt relativ rare, tromboflebita, pruritul, febra şi tulburările gastro-intestinale sunt relativ frecvente.

Nitratul de miconazol este furnizat în diferite forme de dozare (cremă, loţiune, pulbere şi spray) pentru tratamentul infecţiilor cu tinea şi candidoza cutanată. Creme vaginale şi supozitoare sunt, de asemenea, disponibile pentru tratamentul candidozei vaginale. O concentraţie de 2% din sare este utilizată în majoritatea preparatelor topice.

Ketoconazol

1-Acetil-4-[4-[[2-(2,4-diclorfenil)-2(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]piperazina (Nizoral) este un agent antifungic imidazol cu spectru larg care este administrat în tratamentul infecţiilor fungice sistemice. Este un compus slab bazic care apare ca un solid cristalin alb care este foarte uşor solubil în apă.

Biodisponibilitatea orală a ketoconazolului depinde de un pH acid pentru dizolvare şi absorbţie. Antiacidele şi medicamentele precum antagoniştii H2-histaminice şi anticolinergicele care inhibă secreţia gastrică interferează cu absorbţia orală a acesteia. Ketoconazolul este metabolizat pe scară largă în metaboliţi inactivi, iar calea principală de excreţie este enterohepatică. Se estimează că se leagă în proporţie de 95% până la 99% de proteinele din plasmă.

Hepatotoxicitatea, în principal de tip hepatocelular, este cel mai grav efect advers al ketoconazolului. Se ştie că ketoconazolul inhibă biosinteza colesterolului,47 sugerând că lanosterol 14^-demetilaza este inhibată atât la mamifere, cât şi la ciuperci. De asemenea, s-a raportat că dozele mari scad nivelurile de testosteron şi corticosteron, reflectând inhibarea enzimelor care necesită citocromul P450 implicate în biosinteza hormonilor steroizi umani.48 Oxidazele citocromului P450 responsabile de metabolizarea diferitelor medicamente pot fi, de asemenea, inhibate de către ketoconazol pentru a provoca efecte sporite. Astfel, ketoconazolul determină creşteri semnificative clinic ale concentraţiilor plasmatice de ciclosporină, fenitoină şi terfenadină. De asemenea, poate creşte răspunsurile la medicamentele hipoglicemiante cu sulfoniluree şi anticoagulante cumarinice.

Ketoconazolul este un compus racemic, format din izomerii cis-2S,4R şi cis-2R,4S. O investigare a potenţelor relative ale celor patru posibili diastereomeri ai ketoconazolului împotriva lanosterolului 14^-demetilaza49 de şobolan a indicat că izomerul 2S,4R a fost de 2,5 ori mai activ decât enantiomerul său 2R,4S. Izomerii trans, 2S,4S şi 2R,4R, sunt mult mai puţin activi.49

Ketoconazolul este recomandat pentru tratamentul următoarelor infecţii fungice sistemice: candidoză (inclusiv afte bucale şi forma cronică mucocutanată), coccidioidomicoză, blastomicoză, histoplasmoză, cromomicoză şi paracoccidioidomicoză. De asemenea, este utilizat pe cale orală pentru a trata infecţiile dermatofitice cutanate refractare severe care nu răspund la terapia topică sau griseofulvina orală. Se raportează că acţiunile antifungice ale ketoconazolului şi amfotericina B polienică se antagonizează reciproc.

Ketoconazolul este, de asemenea, utilizat local într-o concentraţie de 2% într-o cremă şi într-un şampon pentru gestionarea candidozei cutanate şi a infecţiilor cu tinea.

Terconazol cis-1-[4-[[2-(2,4-diclorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil]-4-(1 metiletil)piperazina (Terazol), sau derivatul terconazol utilizat exclusiv pentru controlul triazolului, care este utilizat exclusiv pentru controlul triazolului moniliaza vulvovaginala cauzata de C. albicans si alte specii de Candida. Este disponibil în creme care conţin 0,4% şi 0,8% din baza liberă destinată perioadelor de tratament de 7 şi, respectiv, de 3 zile. Sunt disponibile şi supozitoare care conţin 80 mg de bază liberă.

Itraconazol

4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-diclorfenil)-2-1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piper-azinil]fenil]-2,4-dihidro-2-2-3-etil-propil)(1-3-3-etil)triazol,2-3-metil-propil) (Sporanox) este un membru unic al clasei azolilor care conţine două fragmente triazol în structura sa, un 1,2,4-triazol slab bazic şi un 1,2,4-triazol-3-onă nebazic.

Itraconazolul este un agent antifungic activ pe cale orală, cu spectru larg, care a devenit o alternativă importantă la ketoconazol. Este necesar un mediu acid pentru solubilizarea optimă şi absorbţia orală a itraconazolului. Medicamente precum antagoniştii H2-histaminice şi antiacidele, care reduc aciditatea stomacului, reduc absorbţia sa gastrointestinală. Alimentele îmbunătăţesc foarte mult absorbţia itraconazolului, aproape dublându-i biodisponibilitatea orală. Medicamentul se leagă avid de proteinele plasmatice (aproape 99% la concentraţii eficiente din punct de vedere clinic) şi este metabolizat extensiv în ficat. Doar unul dintre numeroşii metaboliţi, şi anume 1-hidroxi-traconazolul, are activitate antifungică semnificativă. Practic, niciun medicament nemodificat nu este excretat prin urină. Astfel, doza nu trebuie ajustată la pacienţii cu insuficienţă renală. Timpul terminal de înjumătăţire prin eliminare al itraconazolului variază de la 24 la 40 de ore.

Indicaţiile principale pentru itraconazol sunt pentru tratamentul infecţiilor fungice sistemice, inclusiv blastomicoza, histoplasmoza (inclusiv pacienţii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane [HIV]), coccidioidomicoza nonmeningeală, paracoccidioidomicoza

şi sporotricoza. De asemenea, poate fi eficient în tratamentul pergelozei, candidozei de organe diseminate şi profunde, meningitei coccidioide şi criptococozei.

În general, itraconazolul este mai eficient şi mai bine tolerat decât este ketoconazolul. Spre deosebire de ketoconazol, nu este hepatotoxic şi nu provoacă supresie suprarenală sau testiculară în dozele terapeutice recomandate.14 Cu toate acestea, itraconazolul poate inhiba oxidazele citocromului P450 implicate în metabolismul medicamentelor şi xenobiotice şi este cunoscut că creşte nivelurile plasmatice ale medicamentelor antihistaminice terfenadina şi astemizoledina.

Fluconazol

a-(2,4-difluorfenil)-a-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-IH-1,2,4-triazol-1-etanol sau 2,4-difluor-a,a-bis(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzilic-alcool (dizol)azol-azol (difluor-azol)fluor-a,a-bis(1 H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzilic-azol-solubil în apă proprietăţi antifungice cu spectru larg care sunt potrivite atât pentru administrare orală, cât şi intravenoasă ca bază liberă. Soluţiile intravenoase de fluconazol conţin 2 mg de bază liberă în 1 ml de clorură de sodiu izotonică sau vehicul dextroză 5%.

Biodisponibilitatea orală a fluconazolului, după administrarea fie a comprimatelor, fie a formelor de dozare în suspensie orală, este excelentă. Aparent, prezenţa a două inele triazolice slab bazice în moleculă conferă suficientă solubilitate apoasă pentru a echilibra lipofilitatea grupării 2,4-difluorfenil. Absorbţia orală a fluconazolului, spre deosebire de absorbţia orală a ketoconazolului sau itraconazolului, nu este afectată de modificarea acidităţii gastrointestinale sau de prezenţa alimentelor.

Fluconazolul are un timp de înjumătăţire prin eliminare relativ lung, variind de la 27 la 34 de ore. Pătrunde bine în toate cavităţile corpului, inclusiv în LCR. Legarea fluconazolului de proteinele plasmatice este mai mică de 10%; medicamentul este îndepărtat eficient din sânge prin hemodializă. Fluconazolul are un metabolism hepatic redus sau deloc şi este excretat substanţial nemodificat prin urină. O cantitate mică de fluconazol nemodificat (— 10%) este excretată în fecale. Efectele secundare ale fluconazolului se limitează în mare parte la simptome gastrointestinale minore. Inhibarea citocromului P450 oxidazelor de către fluconazol poate da naştere la interacţiuni semnificative clinic care implică niveluri plasmatice crescute de ciclosporină, fenitoină şi medicamente hipoglicemiante orale (tolbutamidă, glipizidă şi gliburidă). Fluconazolul nu pare să interfereze cu biosinteza corticosteroizilor sau androgenilor în dozele utilizate pentru tratarea infecţiilor fungice sistemice.

Fluconazolul este recomandat pentru tratamentul şi profilaxia candidozei de organe diseminate şi profunde. De asemenea, este utilizat pentru controlul candidozei esofagiene şi orofaringiene. Datorită pătrunderii sale eficiente în LCR, fluconazolul este un agent de elecţie pentru tratamentul meningitei criptococice şi pentru profilaxia împotriva criptococozei la pacienţii cu SIDA. Deşi fluconazolul este în general mai puţin eficient decât

ketoconazolul sau itraconazolul împotriva coccidioidomicozei nonmeningeale, este terapia preferată pentru meningita coccidioidală. Fluconazolul se pretează la terapii cu o singură doză pentru candidoza vaginală.

STRATEGII ANTIFUNGICE MAI NOI

Un azol mai nou este voriconazolul.50

Spre deosebire de fluconazol, voriconazolul are activitate puternică împotriva unei game largi de ciuperci, inclusiv a agenţilor patogeni importanţi clinic. Mai multe publicaţii au fundamentat utilizarea voriconazolului împotriva unora dintre agenţii patogeni fungici mai noi şi mai rari. Voriconazolul este mai puternic decât itraconazolul împotriva Aspergillus spp. şi este comparabil cu posaconazolul50, un alt azol care se află în studii clinice, în activitatea sa împotriva C. albicans. În general, Candida spp. care sunt mai puţin sensibili la fluconazol au CMI mai mari la voriconazol. Activitatea in vitro a posaconazolului pare a fi similară cu cea a voriconazolului. Posaconazolul se află acum în studii clinice de fază III, iar dovezile eficacităţii posaconazolului împotriva diferitelor modele fungice, în special a celor mai rare, continuă să se acumuleze. Posaconazolul prezintă o biodisponibilitate orală ridicată, dar solubilitatea sa scăzută în apă face imposibilă formularea sa într-o soluţie intravenoasă.

O căutare pentru forme potenţiale de promedicament ale posaconazolului a dat un posibil candidat, SCH 59884. Compusul este inactiv in vitro dar este defosforilat in vivo pentru a produce esterul 4-hidroxibutirat activ. Acest compus este hidrolizat la compusul părinte din ser. Posaconazolul suferă o reciclare enterohepatică extinsă, iar cea mai mare parte a dozei este eliminată în bilă şi fecale.

Syn2869 este un nou compus cu spectru larg care conţine lanţul lateral piperazină-fenil-triazolon comun itraconazolului şi posaconazolului şi prezintă potenţă şi un spectru antifungic similar cu cele ale acestuia din urmă. Syn2869 demonstrează o activitate mai bună decât itraconazolul în modelele animale de C. albicans, C. glabrata şi C. neoformans. Biodisponibilitatea orală (F) este de 60% şi mai mare

S-a afirmat că raporturile ţesut-ser decât cele găsite pentru itraconazol contribuie la o eficacitate mai mare a compusului într-un model de aspergiloză pulmonară invazivă. Syn2869 demonstrează, de asemenea, o activitate considerabilă împotriva agenţilor patogeni comuni ai mucegaiului.

ECHINOCANADINE ŞI PNEUMOCANADINE

Echinocanadinele51 şi pneumocanadinele înrudite52 sunt produse naturale care au fost descoperite în anii 1970. Aceştia acţionează ca inhibitori necompetitivi ai (1,3)-jB-d-glucan sintetazei53, un complex enzimatic care formează polimeri stabilizatori de glucan în

peretele celular al fungilor. Trei derivaţi solubili în apă ai echinocanadinelor şi pneumocanadinelor sunt în stadiu final de dezvoltare clinică, dar nu au fost încă comercializaţi.

LY 303366 este un derivat al lanţului lateral pentiloxiterfenil al echinocanadinei B care a fost descoperit la Eli Lilly. A fost autorizat pentru utilizare parenterală în 2000. Studiile au arătat că MIC-urile LY 303366 împotriva Candida spp. intervalul de la 0,08 la 5,12 ^g/mL, iar activitate similară a fost obţinută împotriva Aspergillus spp. Studiile arată o activitate foarte puternică a compusului în modelele animale de candidoză diseminată, aspergiloză pulmonară şi candidoză esofagiană.

AUREOBASIDINE54

Aureobasidin A este o depsipeptidă ciclică care este produsă prin fermentaţie în culturi de Aureobasidium pullulan. Aureobazidina A acţionează ca un inhibitor necompetitiv cu legare strânsă al enzimei inozitol fosforilceramid sintază (IPC synthase55), care este o enzimă esenţială pentru biosinteza sfingolipidelor fungice. O caracteristică structurală unică a aureobazidinelor este N-metilarea a patru din şapte atomi de azot amidic. Lipsa tautomeriei dictată de N-metilarea poate contribui la formarea unui conformer de soluţie stabil, care are o formă oarecum ca un vârf de săgeată, conformaţia presupusă biologic activă a aureobazidinei-A.

Pradimicinele şi benanomicinele sunt naftacenechinone care leagă mananul în prezenţa Ca2+ pentru a perturba membrana celulară în ciupercile patogene. Ambele demonstrează o activitate bună in vitro şi in vivo împotriva Candida spp. şi izolate clinice de C. neoformans.

O AGENŢI ANTIBACTERIENI SINTETICI

Mai mulţi compuşi organici obţinuţi prin sinteză chimică pe baza compuşilor model au activitate antibacteriană utilă pentru tratamentul infecţiilor locale, sistemice şi/sau ale tractului urinar. Unele clase chimice de agenţi antibacterieni sintetici includ sulfonamide, anumiţi compuşi nitroheterociclici (de exemplu, nitrofurani, metronidazol) şi chinolone. Unii agenţi antibacterieni care nu reuşesc să atingă concentraţii adecvate în plasmă sau ţesuturi pentru tratamentul infecţiilor sistemice în urma administrării orale sau parenterale sunt concentraţi în urină, unde pot fi eficienţi pentru eradicarea infecţiilor tractului urinar. Nitrofurantoina (un nitrofuran), acidul nalidixic (o chinolonă) şi metanamina sunt exemple de astfel de antiinfecţioşi ai tractului urinar.

Chinolone

Chinolonele cuprind o serie de agenţi antibacterieni sintetici după acidul nalidixic, un derivat de naftiridină introdus pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar în 1963. Grupările heterociclice izosterice din această clasă includ chinolonele (de exemplu, norfloxacina, ciprofloxacina, acidul lome- naftiridicine, de exemplu, lomefloxadicina), enoxacina) şi cinoline (de exemplu, cinoxacin). Până în prezent, utilitatea clinică a chinolonelor s-a limitat în mare măsură la tratamentul infecţiilor tractului urinar. Pentru

infecţiile tractului urinar, o bună absorbţie orală, activitatea împotriva agenţilor patogeni urinari Gram negativi obişnuiţi şi concentraţii urinare comparativ mai mari (comparativ cu plasmă şi ţesut) sunt proprietăţile cheie utile. Ca rezultat al investigaţiilor extinse privind structura-activitatea care au condus la compuşi cu potenţă îmbunătăţită, spectru extins de activitate şi proprietăţi îmbunătăţite de absorbţie şi distribuţie, clasa a evoluat până la punctul în care anumiţi membri mai noi.

sunt utile pentru tratamentul diferitelor infecţii sistemice grave. De fapt, aceşti analogi mai puternici sunt uneori clasificaţi separat (de la agenţii specifici tractului urinar) ca fluorochinolone, deoarece toţi membrii grupului au un substituent 6-fluoro în comun.

Studiile de structură-activitate au arătat că fragmentul de acid 1,4-dihidro-4-oxo-3-piridincarboxilic este esenţial pentru activitatea antibacteriană. Sistemul de piridonă trebuie anulat cu un inel aromatic. Înlocuirile izosterice ale azotului pentru atomii de carbon din poziţiile 2 (cinnoline), 5 (1,5-naftiridine), 6 (1,6-naftiridine) şi 8 (1,8-naftiridine) sunt în concordanţă cu păstrarea activităţii antibacteriene. Deşi introducerea substituenţilor în poziţia 2 reduce sau elimină foarte mult activitatea, poziţiile 5, 6, 7 (în special) şi 8 ale inelului inelat pot fi substituite cu efecte bune. De exemplu, substituţiile piperazinil şi 3-aminopirrolidinil în poziţia 7 s-au dovedit că transmit o activitate sporită asupra membrilor clasei chinolone împotriva P. aeruginosa. Substituţia atomului de fluor la poziţia 6 este, de asemenea, asociată cu o activitate antibacteriană îmbunătăţită semnificativ. Substituţia alchil în poziţia 1 este esenţială pentru activitate, compuşii alchil inferior (metil, etil, ciclopropil) având în general o potenţă progresiv mai mare. Substituţia arii la poziţia 1 este, de asemenea, în concordanţă cu activitatea antibacteriană, cu o grupare 2,4-difluorfenil oferind potenţă optimă. Condensările inelare la poziţiile 1,8-, 5,6-, 6,7- şi 7,8 conduc, de asemenea, la compuşi activi.

Spectrul antibacterian eficient al acidului nalidixic şi cei mai timpurii membri ai clasei chinolonelor (de exemplu, acidul oxolinic, cinoxacina) se limitează în mare parte la bacteriile Gram-negative, inclusiv agenţii patogeni urinari obişnuiţi, cum ar fi Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter şi Proteus spp. Shigella, Salmonella şi Providencia sunt, de asemenea, sensibile. Tulpinile de P. aeruginosa, Neisseria gonorrhoeae şi Haemophilus influenzae sunt rezistente, la fel ca şi cocii grampozitivi şi anaerobii. Membrii mai noi ai clasei care posedă substituenţi 6-fluor şi 7-piperazinil prezintă un spectru extins de activitate care include eficacitate împotriva agenţilor patogeni Gram negativi suplimentari (de exemplu, P. aeruginosa, H. influenzae, N. gonorrhoeae), coci Gram-pozitivi (de exemplu, S. aureus) şi unii streptococi. Chinolonele prezintă în general o activitate slabă împotriva majorităţii bacteriilor anaerobe, inclusiv a majorităţii speciilor Bacteroides şi

Clostridium. În multe cazuri, tulpinile bacteriene care au dezvoltat rezistenţă la antibioticele antibacteriene, cum ar fi gonococii rezistenţi la penicilină, S. aureus rezistent la meticilină şi P. aeruginosa rezistent la aminoglicozidere sunt susceptibile la chinolone.

Se ştie că acţiunea bactericidă a acidului nalidixic şi a congenerilor săi rezultă din inhibarea sintezei ADN-ului. Se crede că acest efect este cauzat de inhibarea ADN-girazei bacteriene (topoizomeraza II), o enzimă responsabilă de introducerea superbobinelor negative în ADN-ul duplex circular.56 Suprarularea negativă ameliorează stresul de torsiune al ADN-ului elicoidal, facilitează derularea şi, prin urmare, permite să aibă loc transcripţia şi replicarea. Deşi acidul nalidixic inhibă activitatea girazei, se leagă numai de ADN-ul monocatenar şi nu de enzimă sau de ADN-ul dublu elicoidal.56 ADN-giraza bacteriană este o enzimă tetramerică formată din două subunităţi A şi două B, codificate de genele gyrA şi gyrB. Au fost identificate tulpini bacteriene rezistente la chinolone, cu afinitate de legare scăzută la enzimă din cauza substituţiei de aminoacizi în subunităţile A sau B, care rezultă din mutaţiile fie ale genelor gyrA57, fie ale gyrB58.

Se crede că chinolonele extrem de polare pătrund în celulele bacteriene prin canalele porinelor dens încărcate din membrana bacteriană exterioară. Mutaţiile care conduc la modificarea proteinelor porinelor pot duce la scăderea absorbţiei de chinolone şi pot cauza rezistenţă.59 De asemenea, există dovezi pentru efluxul de chinolone dependent de energie de către unele specii bacteriene. Un studiu cantitativ structura-activitate (QSAR) al absorbţiei celulare bacteriene a unei serii de chinolone60 a dezvăluit o relaţie inversă de absorbţie faţă de log P (o măsură a lipofilităţii) pentru bacteriile Gram-negative, pe de o parte, dar o corelaţie pozitivă a absorbţiei de chinolone cu log P în bacteriile Gram-pozitive, pe de altă parte. Acest rezultat reflectă probabil diferenţele observate în structurile anvelopei exterioare ale bacteriilor Gram-negative şi Gram-pozitive.61

Incidenţa (relativ scăzută, <1%) a efectelor SNC asociate cu chinolone (de exemplu, iritabilitate, tremor, tulburări de somn, vertij, anxietate, agitaţie, convulsii) a fost atribuită antagonismului receptorilor acidului y-aminobutiric (GABA) din creier de către chinolone. Numai fluorochinolonele care au un 1-piperidino, un 3-amino-1-pirolidino sau o porţiune bazică similară în poziţia 7 par să aibă această proprietate.

O altă proprietate a clasei de chinolone este fototoxicitatea, sensibilitatea extremă la lumina soarelui. Chinolonele care posedă un atom de halogen în poziţia 8 (de exemplu, lomefloxacina) au cea mai mare incidenţă a fototoxicităţii, în timp ce cele care au o grupă amino (de exemplu, sparfloxacină) sau metoxi în poziţia 5 sau 8 au cea mai mică incidenţă.61

Chinolonele antibacteriene pot fi împărţite în două clase pe baza proprietăţilor lor de disociere în condiţii relevante din punct de vedere fiziologic. Prima clasă, reprezentată de acidul nalidixic, acidul oxolinic (nu mai este comercializat în Statele Unite) şi cinoxacină, posedă doar gruparea acidului 3-carboxilic ca funcţionalitate ionizabilă. Valorile pKa pentru grupa 3-carboxil din acidul nalidixic şi din alte medicamente antibacteriene chinolone se încadrează în intervalul de la 5,6 la 6,4 (Tabelul 6.6).62 Aceste valori pKa relativ ridicate în

raport cu pKa de 4,2 pentru acidul benzoic sunt atribuite efectului de slăbire a acidului al grupării adiacente de legare 3-caril4 al grupării. grupa.62

A doua clasă de chinolone antibacteriene cuprinde fluorochinolonele cu spectru larg (şi anume, norfloxacină, enoxacină, ciprofloxacină, ofloxacină, lomefloxacină şi sparfloxacină), toate care posedă, în plus faţă de gruparea acidului 3-carboxilic, o funcţionalitate piperazină bazică şi un substituent 7-fluor. Valorile pKa pentru

Datele sunt preluate de la Ross, DL şi Riley, CM: J. Pharm. Biomed. Anal. 12: 1325, 1994.

aFiecare valoare reprezintă o medie a valorilor din literatură.

atomii de azot mai bazici din grupa piperazino se încadrează în intervalul de la 8,1 la 9,3 (Tabelul 6.6).62 La cele mai multe valori ale pH-ului relevante din punct de vedere fiziologic, are loc o disociere semnificativă atât a grupurilor de acid 3-carboxilic, cât şi a grupărilor bazice 7-(1-piperazino), conducând la fracţii semnificative de specii zwitterionice. Ca exemplu, echilibrele de disociere pentru norfloxacină sunt ilustrate în Figura 6.6.62,63

Tendinţa anumitor fluorochinolone (de exemplu, norfloxacină, ciprofloxacină) în doze mari de a provoca cristalurie în urina alcalină este, parţial, cauzată de predominanţa formei zwitterionice comparativ mai puţin solubile. Datele de solubilitate prezentate pentru ofloxacină în cea de-a 15-a ediţie a USP ilustrează în mod dramatic efectul pH-ului asupra solubilităţii în apă a compuşilor din clasa fluorochinolonelor. Astfel, solubilitatea ofloxacinei în apă este de 60 mg/mL la valori ale pH-ului cuprins între 2 şi 5, scade la 4 mg/mL la pH 7 (aproape de punctul izoelectric, pI) şi creşte la 303 mg/mL la pH 9,8.

Proprietăţile excelente de chelare ale chinolonelor oferă baza incompatibilităţii lor cu antiacide,

Capitolul 6 # Agenţii antiinfecţioşi 209 hematinice şi suplimente minerale care conţin metale bivalente sau trivalente. Chinolonele pot forma chelaţi 1:1, 2:1 sau 3:1 cu ioni metalici, cum ar fi Ca+2, Mg+2, Zn+2, Fe+2, Fe+3 şi Bi+3. Stoichiometria chelatului format depinde de diverşi factori, cum ar fi concentraţiile relative ale agentului de chelare (chinolonă) şi ionului metalic prezent, valenţa (sau sarcina) ionului metalic şi pH-ul. Deoarece astfel de chelaţi sunt adesea insolubili în apă, administrarea orală coincidenţă a unei chinolone cu un antiacid, un hematinic sau un supliment mineral poate reduce semnificativ biodisponibilitatea orală a chinolonei. Ca exemplu, chelatul insolubil 2:1 format între ciprofloxacină şi ionul de magneziu este prezentat în Figura 6.7. Prezenţa ionilor divalenţi (cum ar fi Mg+2) în urină poate contribui, de asemenea, la solubilitatea comparativ mai mică a anumitor fluorochinolone în urină decât în plasmă.

Acid nalidixic

Acidul 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxilic (NegGram) apare ca un cristalin palid.

Figura 6.7 • Un chelat 2:1 al unui ion Mg2+ de către ciprofloxacină.

pulbere care este puţin solubilă în apă şi eter, dar solubilă în majoritatea solvenţilor organici polari.

Acidul nalidixic este util în tratamentul infecţiilor tractului urinar în care predomină bacteriile Gram-negative. Activitatea împotriva Proteus spp. indol-pozitiv. este deosebit de remarcabil, iar acidul nalidixic şi congenerii săi reprezintă alternative importante pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar cauzate de tulpinile acestor bacterii rezistente la alţi agenţi. Acidul nalidixic este absorbit rapid, metabolizat extensiv şi excretat rapid după administrarea orală. Metabolitul 7-hidroximetil este semnificativ mai activ decât compusul de bază. De asemenea, are loc metabolizarea ulterioară a metabolitului activ în glucuronid inactiv şi metaboliţi ai acidului 7-carboxilic. Acidul nalidixic posedă un t1/2elim de 6 până la 7 ore. Se elimină, parţial, nemodificat prin urină şi 80% sub formă de metaboliţi.

Cinoxacina

Acidul 1-etil-1,4-dihidro-4-oxo[1,3]dioxolo[4,5g]cinolin-3-carboxilic (Cinobac) este un congener apropiat (izoster) al acidului oxolinic (nu mai este comercializat în Statele Unite) şi are proprietăţi antibacteriene similare cu cele ale acidului nalidixic şi oxolinic.

Este recomandat pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar cauzate de tulpini de bacterii Gram-negative sensibile la aceşti agenţi. Studiile clinice timpurii indică faptul că medicamentul posedă proprietăţi farmacocinetice superioare celor ale oricăruia dintre predecesorii săi. Astfel, în urma administrării orale, se obţin concentraţii urinare mai mari de cinoxacină decât de acid nalidixic sau acid oxolinic. Cinoxacina pare să fie mai complet absorbită şi mai puţin legată de proteine decât acidul nalidixic.

Norfloxacina

Acidul 1-etil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-chinolincarboxilic (Noroxin) este o pulbere cristalină galben pal care este puţin solubilă în apă. Această chinolină are activitate cu spectru larg împotriva bacteriilor aerobe Gram-negative şi Gram-pozitive. Atomul de fluor oferă o potenţă crescută împotriva organismelor Gram-pozitive, în timp ce porţiunea piperazină îmbunătăţeşte activitatea antipseudomonală. Norfloxacina este indicată pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar cauzate de E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter cloacae, Proteus mirabilis, Proteus spp. indol-pozitiv, inclusiv P. vulgaris, Providencia rettgeri, Morganella morganii, P. aeruginosa, S. aureus şi S. epi-disstrecocci dermi. În general, nu este eficient împotriva bacteriilor anaerobe obligatorii. Norfloxacina într-o singură doză orală de 800 mg a fost, de asemenea, aprobată pentru tratamentul gonoreei necomplicate. Absorbţia orală a norfloxacinei este de aproximativ 40%. Medicamentul se leagă de proteine în proporţie de 15% şi este metabolizat în ficat. T1/2elim este de 4 până la 8 ore. Aproximativ 30% dintr-o doză este eliminată prin urină şi fecale.

Absorbţia orală a norfloxacinei este rapidă şi rezonabil de eficientă. Aproximativ 30% dintr-o doză orală este excretată prin urină în 24 de ore, împreună cu 5% până la 8% constând din metaboliţi mai puţin activi. Există o excreţie biliară semnificativă, aproximativ 30% din medicamentul original apare în fecale.

Enoxacina

Acidul 1-etil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-1,8-naftiridin-3-carboxilic (Penetrex) este o chinolonă cu activitate antibacteriană cu spectru larg care este utilizată în principal pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar şi bolilor cu transmitere sexuală. Enoxacina a fost aprobată pentru tratamentul uretritei gonococice necomplicate şi, de asemenea, sa dovedit a fi eficientă în chancroiul cauzat de Haemophilus ducreyi. Pentru aceste indicaţii se utilizează o singură doză de 400 mg. Enoxacina este, de asemenea, aprobată pentru tratamentul infecţiilor urinare acute (necomplicate) şi cronice (complicate).

Enoxacina este bine absorbită după administrarea orală. Biodisponibilitatea orală se apropie de 98%. Concentraţiile medicamentului în rinichi, prostată, col uterin, trompe uterine şi miometru le depăşesc de obicei pe cele din plasmă. Mai mult de 50% din medicamentul nemodificat este excretat prin urină. Metabolismul, catalizat în mare parte de enzimele citocromului P450 din ficat, reprezintă 15% până la 20% din doza de enoxacină administrată oral. Timpul de înjumătăţire prin eliminare relativ scurt al enoxacinei impune dozarea de două ori pe zi pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar.

Unele izoenzime ale citocromului P450, cum ar fi CYP 1A2, sunt inhibate de enoxacină, ceea ce duce la interacţiuni potenţial importante cu alte medicamente. De exemplu, s-a raportat că enoxacina scade clearance-ul teofilinei, determinând creşterea nivelului plasmatic şi

creşterea toxicităţii. Enoxacina formează chelaţi insolubili cu ioni metalici divalenţi prezenţi în antiacide şi hematinice, care îi reduc biodisponibilitatea orală.

Acidul ciprofloxacin 1-ciclopropil0-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piper-azinil)-3-chinolincarboxilica (Cipro, Cipro IV) este furnizat atât sub formă de dozare orală, cât şi parenterală. Sarea clorhidrat este disponibilă în comprimate de 250, 500 şi 750 mg pentru administrare orală. Soluţiile intravenoase care conţin 200 mg şi 400 mg sunt furnizate în concentraţii de 0,2% în soluţii saline normale şi 1% în soluţii de dextroză 5%.

Biodisponibilitatea ciprofloxacinei după administrarea orală este bună, 70% până la 80% dintr-o doză orală fiind absorbită. Alimentele întârzie, dar nu împiedică, absorbţia. Cantităţi semnificative (20%-35%) de ciprofloxacină administrată oral sunt excretate în fecale, în parte din cauza excreţiei biliare. Biotransformarea la metaboliţi mai puţin activi reprezintă aproximativ 15% din medicamentul administrat. Aproximativ 40% până la 50% din ciprofloxacina nemodificată este excretată prin urină după administrarea orală. Această valoare creşte la 50% până la 70% atunci când medicamentul este injectat intravenos. În mod oarecum paradoxal, timpul de înjumătăţire prin eliminare al ciprofloxacinei este mai scurt după administrarea orală (t1/2, 4 ore) decât după administrarea intravenoasă (t1/2, 5-6 ore). Ciprofloxacina inhibă CYP 1A2 din specia P450.

Doza orală a acestei chinolone este de obicei cu 25% mai mare decât doza parenterală pentru o anumită indicaţie. Probenecidul reduce semnificativ clearance-ul renal al ciprofloxacinei, probabil prin inhibarea secreţiei tubulare active. Ciprofloxacina este distribuită pe scară largă în aproape toate părţile corpului, inclusiv în LCR şi, în general, se consideră că oferă cea mai bună distribuţie a chinolonelor comercializate în prezent. Această proprietate, împreună cu potenţa şi spectrul larg antibacterian al ciprofloxacinei, reprezintă numeroasele indicaţii terapeutice ale medicamentului. Ciprofloxacina prezintă, de asemenea, o potenţă mai mare faţă de majoritatea speciilor de bacterii Gram-negative, inclusiv P. aeruginosa, decât alte chinolone.

Ciprofloxacina este un agent de elecţie pentru tratamentul gastroenteritei bacteriene cauzate de bacili Gram negativi, cum ar fi E. coli enteropatogen, Salmonella spp. (inclusiv S. typhi), Shigella spp., Vibrio spp. şi Aeromonas hydrophilia. Este utilizat pe scară largă pentru tratamentul infecţiilor tractului respirator şi este deosebit de eficient pentru controlul bronşitei şi pneumoniei cauzate de bacterii Gram-negative. Ciprofloxacina este, de asemenea, utilizată pentru combaterea infecţiilor pielii, ţesuturilor moi, oaselor şi articulaţiilor. Atât infecţiile necomplicate, cât şi cele complicate ale tractului urinar cauzate de bacterii Gram-negative pot fi tratate eficient cu ciprofloxacină. Este deosebit de util pentru controlul infecţiilor cronice caracterizate prin afectarea ţesutului renal. Medicamentul are, de asemenea, aplicaţii importante în controlul bolilor venerice. O combinaţie de ciprofloxacină cu antibioticul cefalosporinic ceftriaxonă este recomandată ca tratament de elecţie pentru gonoreea diseminată, în timp ce un tratament în doză unică cu

ciprofloxacină plus doxiciclină, un antibiotic tetraciclină (Capitolul 8), poate de obicei eradica uretrita gonococică. Ciprofloxacina a fost, de asemenea, utilizată pentru chancroid. Medicamentul a fost aprobat pentru tratamentul postexpunere al antraxului prin inhalare.

Formele injectabile de ciprofloxacină sunt incompatibile cu soluţiile medicamentoase care sunt alcaline din cauza solubilităţii reduse a medicamentului la pH 7. Astfel, soluţiile intravenoase nu trebuie amestecate cu soluţii de ticarcilină sodică, mezlocilină sodică sau aminofilină. De asemenea, ciprofloxacina poate induce cristalurie în împrejurarea neobişnuită în care pH-ul urinar creşte peste 7 (de exemplu, cu utilizarea de alcalinizatori sistemici sau a unui inhibitor al anhidrazei carbonice sau prin acţiunea ureazei elaborate de anumite specii de bacili Gram negativi).

Ofloxacina

9-fluor-2,3-dihidro-3-metil-10(4-metil-1-piperazin-il)-

acidul oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4,-benzoxazin-6-carboxilic (Floxin, Floxin IV) este un membru al clasei de chinolone

medicamente antibacteriene în care poziţiile 1 şi 8 sunt unite sub forma unui inel de 1,4-oxazină.

Ofloxacina seamănă cu ciprofloxacina în spectrul său antibacterian şi potenţa. Ca şi ciprofloxacina, această chinolonă este, de asemenea, distribuită pe scară largă în majoritatea fluidelor şi ţesuturilor corporale. De fapt, în LCR se obţin concentraţii mai mari de ofloxacină decât se pot obţine cu ciprofloxacină. Biodisponibilitatea orală a ofloxacinei este superioară (95%-100%) faţă de cea a ciprofloxacinei, iar metabolismul este neglijabil (-3%). Cantitatea unei doze de ofloxacină administrată excretată prin urină într-o perioadă de 24 până la 48 de ore variază de la 70% la 90%. Excreţia biliară a acestei chinolone este relativ mică. Deşi alimentele pot încetini absorbţia orală a ofloxacinei, nivelurile sanguine după administrarea orală sau intravenoasă sunt comparabile. Timpul de înjumătăţire prin eliminare al ofloxacinei variază între 4,5 şi 7 ore.

Ofloxacina a fost aprobată pentru tratamentul infecţiilor tractului respirator inferior, inclusiv bronşita cronică şi pneumonia, cauzate de bacili Gram negativi. De asemenea, este utilizat pentru tratamentul bolii inflamatorii pelvine şi este foarte activ atât împotriva gonococilor, cât şi împotriva chlamidiei. În comun cu alte fluorochinolone, ofloxacina nu este eficientă în tratamentul sifilisului. O singură doză orală de 400 mg ofloxacină în combinaţie cu antibioticul tetraciclină doxiciclină este recomandată de Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC) pentru tratamentul ambulatoriu al uretritei gonococice acute. Ofloxacina este, de asemenea, utilizată pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar cauzate de bacili Gram negativi şi pentru prostatita cauzată de E. coli. Infecţiile pielii şi ale ţesuturilor moi cauzate de stafilococi, streptococi şi bacili Gram negativi pot fi, de asemenea, tratate cu ofloxacină.

Deoarece ofloxacina are un atom de carbon asimetric în structura sa, este obţinută şi furnizată comercial ca racemat. Amestecul racemic a fost dizolvat, iar enantiomerii sintetizati independent şi evaluaţi pentru activitate antibacteriană.64 Izomerul 3S(-) este substanţial mai activ (de 8-125 de ori, în funcţie de specia bacteriană) decât izomerul 3R(+) şi a fost recent comercializat ca levofloxacină (Levaquin) ca şi rasamat.

Lomefloxacină

Acidul 1-etil-6,8-difluor-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piper-azinil)-4-oxo-3-chinolincarboxilic (Maxaquin) este o chinolonă difluorurată cu un timp de înjumătăţire prin eliminare mai lung (7-8 ore) decât alţi membri ai clasei sale. Este singura chinolonă pentru care este suficientă administrarea orală o dată pe zi. Biodisponibilitatea orală a lomefloxacinei este estimată la 95% până la 98%. Alimentele încetinesc, dar nu împiedică, absorbţia sa orală. Gradul de biotransformare a lomefloxacinei este de numai aproximativ 5%, iar concentraţiile mari de medicament nemodificat, variind de la 60% la 80%, sunt excretate în urină. Timpul de înjumătăţire relativ lung al lomefloxacinei se datorează, aparent, distribuţiei sale tisulare excelente şi reabsorbţiei renale şi nu.

Lomefloxacina a fost aprobată pentru două indicaţii primare. În primul rând, este indicat pentru exacerbările bacteriene acute ale bronşitei cronice cauzate de H. influenzae sau Moraxella (Branhamella) catarrhalis, dar nu şi dacă Streptococcus pneumoniae este organismul cauzator. În al doilea rând, este utilizat pentru profilaxia infecţiei după o intervenţie chirurgicală transuretrală. Lomefloxacina îşi găseşte aplicaţie şi în tratamentul cistitei acute şi al infecţiilor cronice ale tractului urinar cauzate de bacili Gram negativi.

Lomefloxacina cauzează cea mai mare incidenţă de fototoxicitate (fotosensibilitate) a chinolonelor disponibile în prezent. Prezenţa unui atom de halogen (fluor, în acest caz) la poziţia 8 a fost corelată cu o şansă crescută de fototoxicitate în chinolone.40

Sparfloxacină

Sparfloxacina, acidul (cis)-5-amino-1-ciclopropil-7-(3,5-dimetil)-1-piperazinil)-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-3-chinolinecarboxilic, este o fluorochinolonă mai nouă.

Acest compus prezintă o potenţă mai mare împotriva bacteriilor grampozitive, în special a stafilococilor şi streptococilor, decât fluorochinolonele comercializate în prezent. De asemenea, este mai activ împotriva chlamydia şi anaerobul Bacteroides fragilis. Activitatea sparfloxacinei împotriva bacteriilor Gram-negative este, de asemenea, foarte impresionantă şi se compară favorabil cu ciprofloxacina şi ofloxacina ca potenţă împotriva Mycoplasma spp., Legionella spp., Mycobacteria spp. şi Listeria monocytogenes. Sparfloxacina are un timp de înjumătăţire prin eliminare de 18 ore, ceea ce permite administrarea o dată pe zi pentru majoritatea indicaţiilor. Medicamentul este distribuit pe scară largă în majoritatea fluidelor şi ţesuturilor. Concentraţii eficiente de sparfloxacină sunt obţinute pentru tratamentul infecţiilor cutanate şi ale ţesuturilor moi, infecţii ale căilor respiratorii inferioare (inclusiv bronşită şi pneumonii bacteriene) şi boli inflamatorii pelvine cauzate de gonoree şi chlamydia. Sparfloxacina a fost recomandată şi pentru tratamentul gastroenteritei bacteriene şi colecistitei. Biodisponibilitatea orală a sparfloxacinei este susţinută a fi bună şi este excretat suficient medicament nemodificat pentru a fi eficient pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar. Aproape 20% dintr-o doză administrată oral este excretată sub formă de glucuronid inactiv.

Incidenţa fototoxicităţii sparfloxacinei este cea mai scăzută dintre fluorochinolone, datorită prezenţei grupei 5-amino, care contracarează efectul

substituent fluor.

Levofloxacină

nitrofurani

Primii compuşi nitroheterociclici care au fost introduşi în chimioterapie au fost nitrofuranii. Trei dintre aceşti compuşi — nitrofurazona, furazolidonă şi nitrofurantoina — au fost utilizaţi pentru tratamentul infecţiilor bacteriene de diferite tipuri de aproape 50 de ani. Un al patrulea nitrofuran, nifurtimox, este utilizat ca agent antiprotozoar pentru a trata tripanosomiaza şi leishmanioza. Un alt nitroheterociclic de importanţă considerabilă este metronidazolul, care este un amebicid (un tricomonicid) şi este utilizat pentru tratamentul infecţiilor sistemice cauzate de bacterii anaerobe. Acest medicament important este discutat mai târziu în acest capitol.

Nitrofuranii sunt derivaţi ai 5-nitro-2-furaldehidei, formaţi prin reacţia cu hidrazină sau derivatul aminic corespunzător. Activitatea antimicrobiană este prezentă numai atunci când grupul nitro este în poziţia 5.

Nitrofurazonă

5-Nitro-2-furaldehidă semicarbazona (Furacin) apare ca un solid cristalin galben-lămâie care este puțin solubil în apă și practic insolubil în solvenți organici. Nitrofurazona este stabilă din punct de vedere chimic, dar moderat sensibil la lumină.

Este utilizat local în tratamentul arsurilor, mai ales atunci când rezistența bacteriană la alți agenți poate fi o preocupare. Poate fi folosit și pentru a preveni infecțiile bacteriene asociate cu grefele de piele. Nitrofurazona are un spectru larg de activitate împotriva bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative, dar nu este activă împotriva ciupercilor. Este bactericid împotriva majorității bacteriilor care provoacă frecvent infecții de suprafață, inclusiv S. aureus, Streptococcus spp., E. coli, Clostridium perfringens, Enterobacter (Aerobacter) aerogenes și Proteus spp.; cu toate acestea, tulpinile de P. aeruginosa sunt rezistente.

Nitrofurazona este comercializată în soluții, unguente și supozitoare într-o concentrație obișnuită de 0,2%.

Furazolidonă

3-[(5-Nitrofuriliden)amino]-2-oxazolidinona (Furoxone) apare ca o pulbere cristalină galbenă cu un gust amar. Este insolubil în apă sau alcool. Furazolidona are activitate bactericidă împotriva unei game relativ larg de agenți patogeni intestinali, inclusiv S. aureus, E. coli, Salmonella, Shigella, Proteus spp., Enterobacter și Vibrio cholerae. De asemenea, este activ împotriva protozoarelor Giardia lamblia. Este recomandat pentru tratamentul oral al diareei bacteriene sau protozoare cauzate de organisme susceptibile. Doza obișnuită pentru adulți este de 100 mg de 4 ori pe zi.

Mecanismul acțiunii antimicrobiene a nitrofuranilor a fost studiat pe larg, dar încă nu este pe deplin înțeles. Pe lângă acțiunile lor antimicrobiene, nitrofuranii sunt cunoscuți a fi mutageni și cancerigeni în anumite condiții. Se crede că leziunile ADN-ului cauzate de produșii de reacție metabolică pot fi implicate în aceste efecte celulare.

Doar o mică parte dintr-o doză de furazolidonă administrată oral este absorbită. Aproximativ 5% din doza orală este detectabilă în urină sub formă de mai mulți metaboliți. Au fost raportate unele tulburări gastro-intestinale cu utilizarea acestuia. Alcoolul trebuie evitat atunci când se utilizează furazolidona, deoarece medicamentul poate inhiba aldehida dehidrogenaza.

Nitrofurantoina

Nitrofurantoina, 1-(5-nitro-2-furfuriliden)-1-aminohidantoina (Furadantin, Macrodantin), este un derivat de nitrofuran care este potrivit pentru utilizare orală. Este recomandat pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar cauzate de tulpini sensibile de E. coli, enterococi, S. aureus, Klebsiella, Enterobacter şi Proteus spp. Cele mai frecvente efecte secundare sunt gastrointestinale (anorexie, greaţă şi vărsături); cu toate acestea, au fost observate ocazional reacţii de hipersensibilitate (pneumonită, erupţii cutanate, hepatită şi anemie hemolitică). Se pretinde că se îmbunătăţeşte o formă macrocristalină (Macrodantin).

toleranţă gastrointestinală fără a interfera cu absorbţia orală.

Methenamina şi sărurile sale

Methenamină

Activitatea hexametilentetraminei (Urotropin, Uritone) depinde de eliberarea formaldehidei. Compusul este preparat prin evaporarea până la uscare a unei soluţii de formaldehidă şi apă cu amoniac puternic.

Baza liberă există ca o pulbere cristalină albă, inodoră, care se sublimează la aproximativ 260°C. Se dizolvă în apă pentru a forma o soluţie alcalină şi eliberează formaldehida când este încălzită cu acizi minerali. Methenamina este o bază slabă cu un pKa de 4,9.

Methenamina este utilizată intern ca antiseptic urinar pentru tratamentul infecţiilor cronice ale tractului urinar. Baza liberă nu are practic nicio putere bacteriostatică; este necesară eliberarea de formaldehidă la pH-ul scăzut al rinichiului. Pentru a optimiza efectul antibacterian, administrarea de metanamină însoţeşte în general un agent acidifiant precum bifosfatul de sodiu sau clorura de amoniu.

Anumite tulpini bacteriene sunt rezistente la acţiunea metanaminei deoarece elaborează ureaza, o enzimă care hidrolizează ureea pentru a forma amoniac. pH-ul urinar ridicat care rezultă împiedică activarea metanaminei, făcând-o ineficientă. Această problemă poate fi

depăşită prin administrarea concomitentă a acidului acetohidroxamic inhibitor de urază (Lithostat).

Mandalat de metenamină

Mandelatul de hexametilentetramină (Mandelamină) este o pulbere cristalină albă, cu gust acru şi practic fără miros. Este foarte solubil în apă şi are avantajul de a asigura propria aciditate, deşi în utilizarea sa, obiceiul este să se efectueze o acidificare prealabilă a urinei cu 24 până la 36 de ore înainte de administrare.

Hipurat de metenamină

Hipuratul de metenamină (Hiprex) este sarea acidului hipuric a metanaminei. Este uşor absorbit după administrarea orală şi este concentrat în vezica urinară, unde îşi exercită activitatea antibacteriană. Activitatea sa este crescută în urina acidă.

Analgezice urinare

Durerea şi disconfortul însoţesc frecvent infecţiile bacteriene ale tractului urinar. Din acest motiv, anumiţi agenţi analgezici, cum ar fi salicilaţii sau fenazopiridina, care se concentrează în urină datorită proprietăţilor lor de solubilitate, sunt combinaţi cu un agent antiinfecţios urinar.

Clorhidrat de fenazopiridină

Clorhidratul de fenazopiridină, 2,6-diamino-3-(clorhidratul de fenilazopiridină (Pyridium), este o pulbere cristalină fină, roşu cărămidă, uşor solubilă în alcool, în cloroform şi în apă.

Clorhidratul de fenazopiridină a fost folosit anterior ca antiseptic urinar. Deşi este activ in vitro împotriva stafilococilor, streptococilor, gonococilor şi E. coli, nu are activitate antibacteriană utilă în urină. Astfel, utilitatea sa actuală constă în efectul analgezic local asupra mucoasei tractului urinar.

De obicei, fenazopiridina se administrează în combinaţie cu antiseptice urinare. De exemplu, este disponibil sub formă de Azo-Gantrisin, o combinaţie în doză fixă cu sulfonamidă antibacterian sulfisoxazol şi ca Urobiotic, o combinaţie cu antibioticul oxitetraciclină şi sulfonamidă sulfametizol (Capitolul 8). Medicamentul este excretat rapid

în urină, căruia îi dă o culoare roşie-portocalie. Petele de pe ţesături pot fi îndepărtate prin înmuiere într-o soluţie de ditionit de sodiu 0,25%.

Agenţi antituberculari

De când Koch a identificat bacilul tuberculozei, Mycobacterium tuberculosis, a existat un interes puternic pentru dezvoltarea medicamentelor antituberculare. Prima descoperire în chimioterapia antituberculară a avut loc în 1938 odată cu observaţia că sulfanilamida avea proprietăţi bacteriostatice slabe. Ulterior, derivatul sulfon dapsona (4,4'-diaminodifenilsulfonă) a fost investigat clinic. Din nefericire, acest medicament, care este încă considerat unul dintre cele mai eficiente medicamente pentru tratamentul leprei şi are, de asemenea, proprietăţi utile antimalarice, a fost considerat prea toxic din cauza dozelor mari utilizate. Descoperirea activităţii antituberculare a antibioticului aminoglicozidic streptomicinei de către Waksman şi colab. în 1944 a inaugurat era modernă a tratamentului tuberculozei. Această dezvoltare a fost urmată rapid de descoperirile proprietăţilor antituberculare ale acidului p-aminosalicilic (PAS) şi apoi, în 1952, ale izoniazidei. Ulterior, a fost descoperită utilitatea etambutolului medicamentului sintetic şi, în cele din urmă, a antibioticului semisintetic rifampin.

Terapia combinată, cu utilizarea a două sau mai multe medicamente antituberculare, a fost bine documentată pentru a reduce apariţia tulpinilor de M. tuberculosis rezistente la agenţi individuali şi a devenit o practică medicală standard. Alegerea combinaţiei antituberculare depinde de diverşi factori, inclusiv de localizarea bolii (pulmonară, urogenitală, gastrointestinală sau neuronală), rezultatele testelor de susceptibilitate şi modelul de rezistenţă în localitate, starea fizică şi vârsta pacientului şi toxicitatea agenţilor individuali. De ceva timp, o combinaţie de izoniazidă şi etambutol, cu sau fără streptomicina, a fost alegerea preferată de tratament în rândul clinicienilor din această ţară. Cu toate acestea, descoperirea proprietăţilor tuberculocide ale rifampicinei a dus la înlocuirea sa a streptomicinei antibiotice mai toxice în majoritatea regimurilor. Medicamentul sintetic Pirazinamida, datorită capacităţii sale de sterilizare, este, de asemenea, considerat un agent de primă linie şi este frecvent utilizat în locul etambutolului în terapia combinată. Agenţii de linia a doua pentru tuberculoză includ antibioticele cicloserina, kanamicina şi capreomicina şi compuşii sintetici etionamidă şi PAS.

Un progres major în tratamentul tuberculozei a fost semnalat de introducerea antibioticului rifampin în terapie. Studiile clinice au indicat că atunci când rifampina este inclusă în regim, în special în combinaţie cu izoniazidă şi etambutol (sau pirazinamidă), perioada necesară pentru o terapie de succes este scurtată semnificativ. Programele de tratament anterioare fără rifampină au necesitat terapie de întreţinere timp de cel puţin 2 ani, în timp ce cele bazate pe combinaţia izoniazidă-rifampină au obţinut rezultate egale sau mai bune în 6 până la 9 luni.

Odată considerată a fi în pragul eradicării la nivel mondial, ca urmare a măsurilor agresive de sănătate publică şi a chimioterapiei eficiente, tuberculoza a revenit în proporţii alarmante în ultimii ani.65 O combinaţie de factori a contribuit la creşterea observată a

cazurilor de tuberculoză, inclusiv epidemia de SIDA la nivel mondial, relaxarea generală a politicilor de sănătate publică în multe ţări, creşterea populaţiei fără adăpost şi creşterea populaţiei în oraşe. tulpini multimedicamente rezistente de M. tuberculosis.

Dezvoltarea medicamentelor utile pentru tratamentul leprei a fost mult timp îngreunată, parţial, de eşecul organismului cauzator, Mycobacterium leprae, de a creşte în cultura celulară. Cu toate acestea, disponibilitatea recentă a modelelor animale, cum ar fi suportul de şoarece infectat, permite acum evaluări in vivo de medicamente. Apariţia din ce în ce mai mare a tulpinilor de M. leprae rezistente la dapsonă, considerate de multă vreme principalul tratament pentru lepră, a determinat oficialii din sănătatea publică să susţină terapia combinată.

Micobacterii, altele decât M. tuberculosis şi M. leprae, cunoscute în mod obişnuit ca micobacterii „atipice", au fost stabilite pentru prima dată ca agenţi etiologici ai bolilor în anii 1950. Micobacteriile atipice sunt în primul rând specii saprofite care sunt larg distribuite în sol şi apă. Astfel de organisme nu sunt în mod normal considerate deosebit de virulente sau infecţioase. Bolile atribuite micobacteriilor atipice sunt în creştere, totuşi, în mare parte din cauza numărului crescut de indivizi imunocompromişi din populaţie rezultat din epidemia de SIDA şi a utilizării pe scară largă a agenţilor imunosupresori cu transplant de organe.

Cele mai frecvente specii cauzatoare de boli sunt Mycobacterium avium şi Mycobacterium intracellulare, care au distribuţii geografice similare, sunt greu de distins microbiologic şi diagnostic şi, prin urmare, sunt considerate un singur complex (MAC). Boala iniţială atribuită MAC seamănă cu tuberculoza, dar pielea şi ţesuturile musculo-scheletice pot fi, de asemenea, implicate. Asocierea dintre MAC şi infecţia HIV este dramatică. O formă copleşitoare diseminată a bolii apare la pacienţii imunocompromişi sever, ceea ce duce la morbiditate şi mortalitate ridicată. O altă micobacterie atipică relativ comună, Mycobacterium kansasii, provoacă, de asemenea, boli pulmonare şi poate fi diseminată la pacienţii imunocompromişi. Pacienţii infectaţi cu M. kansasii pot fi de obicei trataţi eficient cu combinaţii de medicamente antituberculare. Infecţiile cu MAC, în schimb, sunt rezistente la agenţii chimioterapeutici disponibili în prezent.

Izoniazidă

Hidrazida acidului izonicotinic, hidrazida izonicotinil sau INH (Nydrazid) apare ca un solid cristalin aproape incolor care este foarte solubil în apă. Se prepară prin reacţia esterului metilic al acidului izonicotinic cu hidrazină.

Izoniazida este un agent remarcabil de eficient şi continuă să fie unul dintre medicamentele primare (împreună cu rifampină, pirazinamidă şi etambutol) pentru tratamentul tuberculozei. Cu toate acestea, nu este eficient eficient împotriva tuturor formelor de boală. Apariţia frecventă a tulpinilor de bacil tuberculos rezistent la izoniazidă în timpul terapiei a

fost văzută ca deficienţa majoră a medicamentului. Această problemă a fost în mare măsură, dar nu în totalitate, depăşită prin utilizarea combinaţiilor.

Activitatea izoniazidei se manifestă pe bacilii tuberculoşi în creştere şi nu pe formele de repaus. Acţiunea sa, care este considerată bactericidă, este de a determina pierderea conţinutului de lipide a bacililor printr-un mecanism care nu a fost pe deplin elucidat. Teoria cea mai general acceptată sugerează că efectul principal al izoniazidei este de a inhiba sinteza acizilor micolici66,67, acizi graşi ^-hidroxi ramificati, cu greutate moleculară mare, care constituie componente importante ale pereţilor celulari ai micobacteriilor.

Un complex micobacterian catalază-peroxidază este necesar pentru bioactivarea izoniazidei.68 Se crede că o specie reactivă, generată prin acţiunea acestor enzime asupra medicamentului, atacă o enzimă critică necesară sintezei acidului micolic în micobacterii.69 Rezistenţa la INH, estimată variază de la 25% din străinele clinice rezistente la 25% din străinele clinice asociate. cu pierderea activităţilor catalazei şi peroxidazei, ambele fiind codificate de o singură genă, katG.70 Ţinta pentru acţiunea INH a fost recent identificată ca o enzimă care catalizează reducerea specifică NADH a proteinei purtătoare 2-trans-enoilacil, o etapă esenţială în alungirea acizilor graşi.71 Această enzimă este codificată în gena M2. Aproximativ 20% până la 25% din izolatele clinice rezistente la INH prezintă mutaţii în gena inhA, ceea ce duce la proteine modificate cu afinitate aparent redusă pentru forma activă a medicamentului. Interesant este că astfel de tulpini rezistente la INH prezintă rezistenţă şi la etionamidă, un medicament antitubercular similar din punct de vedere structural.72 Pe de altă parte, tulpinile micobacteriene cu deficit de activitate catalază-peroxidază sunt frecvent susceptibile la etionamidă.

Deşi regimurile de tratament necesită în general administrarea pe termen lung a izoniazidei, incidenţa efectelor toxice este remarcabil de scăzută. Principalele reacţii toxice sunt nevrita periferică, tulburările gastrointestinale (de exemplu, constipaţie, pierderea poftei de mâncare) şi hepatotoxicitatea. Administrarea concomitentă de piridoxină este raportată pentru a preveni simptomele nevritei periferice, sugerând că acest efect advers poate rezulta din antagonismul acţiunii coenzimei fosfatului de piridoxal. Piridoxina nu pare să interfereze cu efectul antitubercular al izoniazidei. Hepatotoxicitatea severă apare rar în cazul izoniazidei în monoterapie; incidenţa este însă mult mai mare atunci când este utilizat în combinaţie cu rifampicina.

Izoniazida este absorbită rapid şi aproape complet după administrarea orală. Este distribuit pe scară largă în toate ţesuturile şi fluidele din organism, inclusiv în LCR. Aproximativ 60% dintr-o doză orală este excretată prin urină în 24 de ore sub formă de numeroşi metaboliţi, precum şi sub formă de medicament nemodificat. Deşi metabolismul izoniazidei este foarte complex, calea principală de inactivare implică acetilarea azotului primar de hidrazină. În plus faţă de acetylisoniazid, izonicotinil hidrazonele acizilor piruvic şi a-cetoglutaric, acidul izonicotinic şi acidul izonicotinuric au fost izolate ca metaboliţi la om.73 Capacitatea de a inactiva izoniazida prin acetilare este o caracteristică moştenită la om. Aproximativ jumătate dintre persoane din populaţie sunt acetilatori rapidi (timp de înjumătăţire

plasmatică, 45-80 minute), iar restul acetilatori lenți (timp de înjumătățire plasmatică, 140-200 de minute).

Etionamidă

2-Etiltioisonicotinamida (Trecator SC) apare ca un material cristalin galben care este puțin solubil în apă. Această nicotinamidă are activitate bacteriostatică slabă in vitro, dar, datorită solubilității sale în lipide, este eficientă in vivo. Spre deosebire de seria izoniazidelor, 2-substituția îmbunătățește activitatea în seria tioisonicotinamidelor.

Etionamida este absorbită rapid și complet după administrarea orală. Este distribuit pe scară largă în organism și metabolizat pe scară largă în forme predominant inactive care sunt excretate prin urină. Mai puțin de 1% din medicamentul părinte apare în urină.

Etionamida este considerată un medicament secundar pentru tratamentul tuberculozei. Se utilizează în tratamentul tuberculozei izoniazidreidice sau atunci când pacientul are intoleranță la izoniazidă și alte medicamente. Din cauza potenței sale scăzute, se recomandă de obicei cea mai mare doză tolerată de etionamidă. Intoleranța gastrointestinală este cel mai frecvent efect secundar asociat cu utilizarea sa. De asemenea, au fost raportate tulburări de vedere și hepatotoxicitate.

Pirazinamida

Pirazincarboxamida (PZA) apare ca o pulbere cristalină albă care este puțin solubilă în apă și ușor solubilă în solvenți organici polari. Proprietățile sale antituberculare au fost descoperite în urma unei investigații a analogilor heterociclici ai acidului nicotinic, cu care este izosteric. Pirazinamida a fost recent ridicată la statutul de primă linie în regimurile de tratament pe termen scurt a tuberculozei datorită activității sale tuberculocide și a toxicității pe termen scurt comparativ scăzute. Deoarece pirazinamida nu este activă împotriva bacililor tuberculoși inactivi din punct de vedere metabolic, nu este considerată adecvată pentru terapia pe termen lung. Potențiala hepatotoxicitate împiedică, de asemenea, utilizarea pe termen lung a medicamentului. Pirazinamida este eficientă maxim în mediul cu pH scăzut care există în macrofage (monocite). Dovezile sugerează bioactivarea pirazinamidei la acid pirazinoic de către o amidază prezentă în micobacterii.74

Deoarece rezistența bacteriană la pirazinamidă se dezvoltă rapid, aceasta trebuie utilizată întotdeauna în combinație cu alte medicamente. Rezistența încrucișată între pirazinamidă și izoniazidă sau etionamidă este relativ rară. Mecanismul de acțiune al pirazinamidei nu este cunoscut. În ciuda asemănărilor sale structurale cu izoniazida și etionamida, pirazinamida aparent nu inhibă biosinteza acidului micolic în micobacterii.

Pirazinamida este bine absorbită pe cale orală şi este larg distribuită în întregul corp. Medicamentul pătrunde în meningele inflamate şi, prin urmare, este recomandat pentru tratamentul meningitei tuberculoase. Pirazinamida nemodificată, acidul carboxilic corespunzător (acidul pirazinoic) şi metabolitul 5-hidroxi sunt excretaţi în urină. Timpul de înjumătăţire prin eliminare variază de la 12 la 24 de ore, ceea ce permite ca medicamentul să fie administrat fie în scheme de dozare o dată pe zi, fie chiar de două ori pe săptămână. S-a raportat că pirazinamida şi metaboliţii săi interferează cu excreţia acidului uric. Prin urmare, medicamentul trebuie utilizat cu mare precauţie la pacienţii cu hiperuricemie sau gută.

Etambutol

Etambutol, (+)-2,2'-(etilendiimino)-di-1-butanol diclorhidrat sau EMB (Myambutol), este o pulbere cristalină albă, liber solubilă în apă şi uşor solubilă în alcool.

Etambutol este activ numai împotriva micobacteriilor care se divide. Nu are efect asupra formelor încapsulate sau a altor forme neproliferante. Efectul in vitro poate fi bacteriostatic sau bactericid, în funcţie de condiţii. Toxicitatea sa selectivă faţă de micobacterii pare să fie legată de inhibarea încorporării acizilor micolici în pereţii celulari ai acestor organisme.

Acest compus este remarcabil de stereospecific. Testele au arătat că, deşi toxicităţile izomerilor dextro, levo şi mezo sunt aproximativ egale, activităţile lor variază considerabil. Izomerul dextro este de 16 ori mai activ decât izomerul mezo. În plus, lungimea lanţului alchilen, natura ramificării substituenţilor alchil asupra azoţilor şi gradul de alchilare ^ au toate un efect pronunţat asupra activităţii.

Etambutol este absorbit rapid după administrarea orală, iar concentraţiile plasmatice maxime apar în aproximativ 2 ore. Se excretă rapid, în principal prin urină. Până la 80% este excretat nemodificat, restul fiind metabolizat şi excretat ca acid 2,2'-(etilendiimino)dibutiric şi dialdehida corespunzătoare.

Etambutol nu este recomandat pentru utilizare singur, ci în combinaţie cu alte medicamente antituberculare în chimioterapia tuberculozei pulmonare.

Acid aminosalicilic

Acidul 4-aminosalicilic apare ca un solid cristalin alb până la alb gălbui care se întunecă la expunerea la lumină sau aer. Este uşor solubil în apă, dar mai solubil în alcool. Sărurile metalelor alcaline şi sarea acidului azotic sunt solubile în apă, dar sărurile acidului clorhidric şi acidului sulfuric nu sunt. Acidul suferă decarboxilare atunci când este încălzit. O soluţie apoasă are un pH de aproximativ 3,2.

O

PAS se administrează oral sub formă de sare de sodiu, de obicei sub formă de tablete sau capsule. Simptomele iritației gastrointestinale sunt comune atât cu acidul, cât și cu sarea de sodiu. Diverse forme de dozare acoperite enteric au fost utilizate în încercarea de a depăși acest dezavantaj. Alte forme despre care se spune că îmbunătățesc toleranța gastrointestinală includ sarea de calciu, esterul fenilic și o combinație cu o rășină schimbătoare de anioni (Rezi-PAS). Un antiacid, cum ar fi hidroxidul de aluminiu, este frecvent prescris.

Absorbția orală a PAS este rapidă și aproape completă și este distribuită pe scară largă în majoritatea fluidelor și țesuturilor corporale, cu excepția LCR, în care nivelurile sunt semnificativ mai scăzute. Este excretat în principal prin urină, atât sub formă de medicament nemodificat, cât și sub formă de metaboliți. Derivatul Macctyl este principalul metabolit, cu cantități semnificative de

Capitolul 6 # Agenții antiinfecțioși 217 se formează și conjugatul de glicină. Atunci când este administrat cu izoniazidă (care suferă și ^-acetilare), PAS crește nivelul de izoniazidă liberă. Timpul biologic de înjumătățire al PAS este de aproximativ 2 ore.

Mecanismul de acțiune antibacterian al PAS este similar cu cel al sulfonamidelor. Astfel, se crede că previne încorporarea acidului p-aminobenzoic (PABA) în molecula de acid dihidrofolic catalizată de enzima dihidrofolat sintetaza. Studiile de structură-activitate au arătat că grupările amino și carboxil trebuie să fie para una față de alta și libere; astfel, esterii și amidele trebuie să sufere ușor hidroliză in vivo pentru a fi eficiente. Gruparea hidroxil poate fi orto sau meta față de gruparea carboxil, dar activitatea optimă este observată în prima.

Timp de mulți ani, PAS a fost considerat un medicament de primă linie pentru chimioterapia tuberculozei și a fost, în general, inclus în regimurile combinate cu izoniazidă și streptomicina. Cu toate acestea, introducerea agenților mai eficienți și în general mai bine tolerați, etambutol și rifampină, l-a relegat la statutul de medicament alternativ.

Aminosalicilat de sodiu

4-aminosalicilatul de sodiu (PAS de sodiu), o sare, apare sub formă dihidrată sub formă de pulbere galben-albă sau solid cristalin. Este foarte solubil în apă în intervalul de pH de la 7,0 la 7,5, la care este cel mai stabil. Soluțiile apoase se descompun ușor și se întunecă. Apar două tipuri de reacții dependente de pH: decarboxilarea (mai rapidă la pH scăzut) și oxidare (mai rapidă la pH ridicat). Prin urmare, soluțiile trebuie preparate în 24 de ore de la administrare.

Clofazimină

Clofazimina (Lamprene) este un colorant roşu de bază care exercită un efect bactericid lent asupra M. leprae, bacteria care provoacă lepra. Apare ca un solid cristalin roşu închis care este insolubil în apă.

Clofazimina este utilizată în tratamentul leprei lepromatoase, inclusiv în formele bolii rezistente la dapsonă. În plus faţă de acţiunea sa antibacteriană, medicamentul pare să posede efecte antiinflamatoare şi de modulare imunităţii care sunt valoroase în controlul complicaţiilor nevrite şi în suprimarea reacţiilor de eritem nodos lepros asociate cu lepra lepromatoasă. Este frecvent utilizat în combinaţie cu alte medicamente, cum ar fi dapsona sau rifampicina.

Mecanismele acţiunilor antibacteriene şi antiinflamatorii ale clofaziminei nu sunt cunoscute. Se ştie că medicamentul se leagă de acizii nucleici şi se concentrează în ţesutul reticuloendotelial. De asemenea, poate acţiona ca un acceptor de electroni şi poate interfera cu procesele de transport de electroni.

Absorbţia orală a clofaziminei este estimată la aproximativ 50%. Este un medicament foarte liposolubil care este distribuit în ţesutul lipoidal şi sistemul reticuloendotelial. Excreţia urinară a medicamentului nemodificat şi a metaboliţilor este neglijabilă. Timpul său de înjumătăţire după doze repetate este estimat la aproximativ 70 de zile. Intoleranţa gastrointestinală severă la clofazimină este relativ frecventă. Pigmentarea pielii, ihtioza şi uscăciunea, erupţia cutanată şi pruritul apar, de asemenea, frecvent.

Clofazimina a fost, de asemenea, utilizată pentru a trata leziunile pielii cauzate de Mycobacterium ulcerans.

Antibiotice antituberculare

RIFAMICINE

Rifamicinele sunt un grup de antibiotice înrudite chimic obţinute prin fermentare din culturi de Streptomyces mediterranei. Ele aparţin unei clase de antibiotice numite ansamicine care conţin un inel macrociclic prins prin două poziţii neadiacente ale unui nucleu aromatic. Termenul ansa înseamnă „mâner”, descriind bine topografia structurii. Rifamicinele şi mulţi dintre derivaţii lor semisintetici au un spectru larg de activitate antimicrobiană. Ele sunt active în special împotriva bacteriilor Gram-pozitive şi M. tuberculosis. Cu toate acestea, ele sunt active şi împotriva unor bacterii Gram-negative şi a multor viruşi. Rifampin, un derivat semisintetic al rifamicinei B, a fost eliberat ca agent antitubercular în Statele Unite în 1971. Un al doilea derivat semisintetic, rifabutina, a fost aprobat în 1992 pentru tratamentul infecţiilor micobacteriene atipice.

Chimia rifamicinelor şi a altor ansamicine a fost revizuită.75 Toate rifamicinele (A, B, C, D şi E) sunt biologic active. Unii dintre derivaţii semisintetici ai rifamicinei B sunt cei mai puternici inhibitori cunoscuţi ai ARN polimerazei direcţionate de ADN în bacterii76, iar acţiunea lor este bactericidă. Nu au activitate împotriva enzimei mamiferelor. Mecanismul de acţiune al rifamicinelor ca inhibitori ai replicării virale pare să difere de cel pentru acţiunea lor bactericidă. Efectul lor net este de a inhiba formarea particulei virale, aparent prin prevenirea unei conversii polipeptidice specifice.77 Rifamicinele se leagă de subunitatea /3 a ARN polimerazelor bacteriene dependente de ADN pentru a preveni iniţierea lanţului.78 Rezistenţa bacteriană la rifampină a fost asociată cu mutaţii care conduc la substituţia de aminoacizi în diferite niveluri de rezistenţă încrucişată a aminoacizilor. a fost observat.

Rifampin

Rifampin (Rifadin, Rimactane, Rifampicin) este cel mai activ agent în uz clinic pentru tratamentul tuberculozei. O doză de 5 ^g/mL este eficientă împotriva tulpinilor sensibile de M. tuberculosis. Rifampicina este, de asemenea, foarte activă împotriva stafilococilor şi a Neisseria, Haemophilus, Legionella şi Chlamydia spp. Bacilii Gram negativi sunt mult mai puţin sensibili la rifampină. Cu toate acestea, rezistenţa la rifampină se dezvoltă rapid la majoritatea speciilor de bacterii, inclusiv la bacilul tuberculos. În consecinţă, rifampicina este utilizată numai în combinaţie cu alte medicamente antituberculare şi, de obicei, nu este recomandată pentru tratamentul altor infecţii bacteriene atunci când sunt disponibili agenţi antibacterieni alternativi.

Efectele toxice asociate cu rifampicina sunt relativ rare. Cu toate acestea, poate interfera cu funcţia hepatică la unii pacienţi şi nu trebuie nici combinat cu alte medicamente potenţial hepatotoxice şi nici utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică (de exemplu, alcoolici cronici). Incidenţa hepatotoxicităţii a fost semnificativ mai mare atunci când rifampina a fost combinată cu izoniazidă decât atunci când oricare dintre agenţii a fost combinat cu etambutol. Au fost raportate reacţii alergice şi de sensibilitate la rifampină, dar acestea sunt rare şi de obicei nu sunt grave. Rifampina este un inductor puternic al oxigenazelor citocromului P450 hepatic. Poate potenţa semnificativ acţiunile medicamentelor care sunt inactivate de aceste enzime. Exemplele includ anticoagulante orale, barbiturice, benzodiazepine, agenţi hipoglicemici orali, fenitoină şi teofilină.

Rifampinul este, de asemenea, utilizat pentru a eradica starea de purtător la purtătorii asimptomatici de Neisseria meningitidis pentru a preveni focarele de meningită în zonele cu risc ridicat, cum ar fi unităţile militare. Testele de serotipizare şi sensibilitate trebuie efectuate înainte de utilizare deoarece rezistenţa se dezvoltă rapid. Cu toate acestea, o doză zilnică de 600 mg de rifampină timp de 4 zile este suficientă pentru a eradica tulpinile sensibile de N. meningitidis. Rifampicina a fost, de asemenea, foarte eficientă împotriva M.

leprae la animalele de experiment și la oameni. Când este utilizat în tratamentul leprei, rifampicina trebuie combinată cu dapsonă sau cu alt agent leprostatic pentru a minimiza apariția tulpinilor rezistente de M. leprae.

Alte utilizări, neetichetate, ale rifampicinei includ tratamentul infecțiilor grave, cum ar fi endocardita și osteomielita cauzate de S. aureus sau S. epidermidis rezistent la meticilină, boala legionară când este rezistentă la eritromicină și profilaxia meningitei induse de H. influenzae.

Rifampinul apare ca o pulbere cristalină portocalie până la maro roșcat, care este solubilă în alcool, dar doar puțin solubilă în apă. Este instabil la umiditate și un desicant (gel de silice) trebuie inclus cu recipientele cu capsule de rifampină. Data de expirare a capsulelor păstrate în acest mod este de 2 ani. Rifampicina este bine absorbită după administrarea orală pentru a asigura niveluri sanguine eficiente timp de aproximativ 8 ore. Alimentele, totuși, își reduc semnificativ absorbția orală, iar rifampicina trebuie administrată pe stomacul gol. Medicamentul este distribuit în concentrații eficiente în toate fluidele și țesuturile corpului, cu excepția creierului, în ciuda faptului că este legat de proteine în plasmă în proporție de 70% până la 80%. Principala cale de excreție este prin bilă și fecale, iar concentrații mari de rifampină și metabolitul său principal, deacetilrifampină, se găsesc în ficat și în sistemul biliar. Deacetilrifampina este, de asemenea, activă din punct de vedere biologic. Concentrații la fel de mari de rifampină se găsesc în rinichi și, deși cantități substanțiale de medicament sunt reabsorbite pasiv în tubii renali, excreția sa urinară este semnificativă. Pacienții ar trebui să fie conștienți de faptul că rifampicina provoacă o colorare portocalie roșiatică a urinei, scaunului, salivei, lacrimilor și pielii. De asemenea, poate decolora permanent lentilele de contact moi.

Rifampinul este, de asemenea, disponibil într-o formă de dozare parenterală constând dintr-o pulbere sterilă liofilizată care, atunci când este reconstituită în dextroză 5% sau soluție salină normală, furnizează 600 mg de medicament activ în 10 ml pentru perfuzie intravenoasă lentă. Forma parenterală poate fi utilizată pentru tratamentul inițial al cazurilor grave și pentru retratarea pacienților care nu pot lua medicamentul pe cale orală. Soluțiile parenterale de rifampină sunt stabile timp de 24 de ore la temperatura camerei. Deși rifampina este stabilă în stare solidă, în soluție suferă diferite modificări chimice ale căror viteze și natură sunt dependente de pH și temperatură.79 La pH alcalin, se oxidează la o chinonă în prezența oxigenului; în soluții acide, se hidrolizează la 3-formil rifamicină SV. Are loc și hidroliza lentă a funcțiilor esterice, chiar și la pH neutru.

Rifabutină

Rifabutina, derivatul spiroimidazopiperidil al rifamicinei B a fost aprobat în Statele Unite pentru profilaxia MAC diseminată la pacienții cu SIDA, pe baza unor studii clinice care au stabilit eficacitatea acesteia. Activitatea rifabutinei împotriva organismelor MAC o depășește cu mult pe cea a rifamicinei. Acest derivat de rifamicină nu este însă eficient ca monoterapie pentru boala MAC diseminată existentă.

Rifabutina este un compus foarte lipofil cu o mare afinitate pentru tesuturi. Eliminarea sa are distribuţie limitată, cu un timp de înjumătăţire mediu de 45 de ore (interval, 16-69 de ore). Aproximativ 50% dintr-o doză de rifabutină administrată oral este absorbită, dar biodisponibilitatea orală absolută este de numai aproximativ 20%. Se produce un metabolism extins de prim pasaj şi o excreţie biliară semnificativă a medicamentului, cu aproximativ 35% şi 53% din doza administrată pe cale orală excretată, în mare parte sub formă de metaboliţi, în fecale şi, respectiv, urină. Au fost identificaţi metaboliţii 25-D-desacetil şi 31-hidroxi ai rifabutinei. Medicamentul părinte este legat în proporţie de 85% de proteinele plasmatice într-o manieră independentă de concentraţie. În ciuda potenţei sale mai mari împotriva M. tuberculosis in vitro, rifabutina este considerată inferioară rifampicinei pentru terapia pe termen scurt a tuberculozei din cauza concentraţiilor plasmatice semnificativ mai mici.

Deşi se crede că rifabutina provoacă mai puţină hepatotoxicitate şi inducerea enzimelor citocromului P450 decât rifampicina, aceste proprietăţi trebuie avute în vedere atunci când medicamentul este utilizat profilactic. Rifabutina şi metaboliţii săi sunt compuşi foarte coloraţi care pot decolora pielea, urina, lacrimile, fecalele etc.

Cicloserina

D-(+)-4-Amino-3-izoxazolidinona (Seromycin) este un antibiotic care a fost izolat din berea de fermentaţie a trei specii diferite de Streptomyces: S. orchidaceus, S. garyphalus şi S. lavendulus. Apare ca un material cristalin alb până la galben pal care este foarte solubil în apă. Este stabil în soluţii alcaline, dar instabil în soluţii acide. Compusul dimerizează lent la 2,5-bis(aminoximetil)-3,6-dicetopiperazină în soluţie sau în repaus.

Structura cicloserinei a fost raportată simultan de Kuehl şi colab.80 şi Hidy şi colab.81 ca fiind d-(+)-4-amino-3-izoxazolidinonă. A fost sintetizat de Stammer et al.82 şi de Smart şi colab.83 Cicloserina este înrudită stereochimic cu D-serină. Cu toate acestea, forma L are activitate antibiotică similară.

Se presupune că cicloserina îşi exercită acţiunea antibacteriană prin prevenirea sintezei peptidei de reticulare în formarea pereţilor celulari bacterieni.84 Rando85 a sugerat recent că este un antimetabolit al alaninei, care acţionează ca un substrat suicidar pentru enzima alanin racemaza care necesită piridoxal fosfat. Inactivarea ireversibilă a enzimei privează astfel celula de D-alanina necesară pentru sinteza peptidei de reticulare.

Deşi cicloserina prezintă activitate antibiotică in vitro împotriva unui spectru larg de organisme atât Gram-negative, cât şi Gram-pozitive, potenţa sa relativ slabă şi reacţiile

toxice frecvente limitează utilizarea sa pentru tratamentul tuberculozei. Este recomandat pacienţilor care nu răspund la alte medicamente tuberculostatice sau despre care se ştie că sunt infectaţi cu organisme rezistente la alţi agenţi. De obicei, se administrează pe cale orală în combinaţie cu alte medicamente, de obicei izoniazida.

Sulfat de capreomicina steril

Sulfatul de capastat, sau capreomicina, este o peptidă ciclică puternic bazică izolată din Streptomyces capreolus în 1960 de către Herr et al.86 A fost eliberată în Statele Unite în 1971 exclusiv ca medicament tuberculostatic. Capreomicina, care seamănă cu viomicina (nu mai este comercializată în Statele Unite) din punct de vedere chimic şi farmacologic, este un agent de linia a doua utilizat în combinaţie cu alte medicamente antituberculare. În special, poate fi utilizat în locul streptomicinei atunci când fie pacientul este sensibil la, fie tulpina de M. tuberculosis este rezistentă la, streptomicina. Similar cu viomicina, capreomicina este un medicament potenţial toxic. Afectarea nervului al optulea cranian şi afectarea renală, ca şi în cazul viomicinei, sunt efectele toxice mai grave asociate cu terapia cu capreomicina. Până în prezent, există date clinice insuficiente pentru o comparaţie fiabilă a potenţialelor toxice relative ale capreomicinei şi streptomicinei. Rezistenţa încrucişată între tulpinile de bacili tuberculi este rară între capreomicina şi streptomicina.

/'0H

Capreomicina IA

Patru capreomicine, denumite IA, IB, IIA şi IIB, au fost izolate din culturi de S. capreolus. Agentul clinic conţine în principal IA şi IB. S-a stabilit relaţia chimică strânsă dintre capreomicinele IA şi IB şi viomicin87, iar sinteza totală şi dovada structurii capreomicinelor au fost ulterior realizate.88 Structurile capreomicinelor IIA şi IIB corespund cu cele ale IA şi IB, dar lipsesc restul jB-lysyl. Sărurile sulfat sunt liber solubile în apă.

O AGENŢI ANTIPROTOZOALI

În Statele Unite şi în alte ţări din zona temperată, bolile protozoare au o importanţă minoră, în timp ce bolile bacteriene şi virale sunt larg răspândite şi sunt un motiv de îngrijorare considerabilă. Pe de altă parte, bolile protozoare sunt foarte răspândite în ţările tropicale din Lumea a treia, unde infectează atât populaţiile umane, cât şi populaţiile animale, provocând suferinţă, moarte şi dificultăţi economice enorme. Bolile protozoare care se găsesc în Statele Unite sunt malaria, amebiaza, giardioza, trichomonaza, toxoplasmoza şi, ca o consecinţă directă a epidemiei de SIDA, pneumonia cu P. carinii (PCP).

Deşi amebiaza este considerată în general o boală tropicală, de fapt are o răspândire la nivel mondial. În unele zone cu climă temperată, în care salubritatea este slabă, prevalenţa amebiazei a fost estimată la 20% din populaţie. Organismul cauzal, Entamoeba histolytica, poate invada peretele colonului sau alte părţi ale corpului (de exemplu, ficatul, plămânii, pielea). Un agent chimioterapeutic ideal ar fi eficient atât împotriva formelor intestinale, cât şi a celor extraintestinale ale parazitului.

Amebicidele care sunt eficiente atât împotriva formelor intestinale cât şi extraintestinale ale bolii sunt limitate la alcaloizii oarecum toxici emetină şi dehidroemetină, derivatul nitroimidazolului metronidazol şi agentul antimalaric clorochina (Capitolul 7). Un al doilea grup de amebicide care sunt eficiente numai împotriva formelor intestinale ale bolii include paromomicină, antibioticul aminoglicozidic, derivatul de 8-hidroxichinolină iodochinol, compusul arsenic carbarson şi diloxanida.

Alte specii de protozoare care colonizează tractul intestinal şi provoacă enterită şi diaree sunt Balantidium coli şi flagelaţii, G. lamblia şi Cryptosporidium spp. Balantidiaza răspunde cel mai bine la tetraciclină. Metronidazolul şi iodochinolul pot fi, de asemenea, eficiente. Giardioza poate fi tratată eficient cu furazolidonă, metronidazol sau medicamentul antimalaric chinacrină (Capitolul 7). Criptosporidioza este în mod normal autolimitată la pacienţii imunocompetenţi şi nu este tratată în mod normal. Boala poate fi o problemă serioasă la pacienţii cu SIDA, deoarece în prezent nu este disponibilă nicio terapie eficientă.

Trichomonaza, o boală venerică cauzată de protozoarele flagelate T. vaginalis, este comună în Statele Unite şi în întreaga lume. Deşi în general nu este considerată gravă, această afecţiune poate provoca disconfort fizic grav. Metronidazolul oral oferă un tratament eficient împotriva tuturor formelor de boală. De asemenea, este folosit pentru eradicarea organismului de la purtătorii de sex masculin asimptomatici.

P. carinii este un agent patogen oportunist care poate coloniza plămânii oamenilor şi ale altor animale şi, în condiţii adecvate, poate provoca pneumonie. Organismul a fost mult timp clasificat ca un protozoar, dar dovezile recente ale ARN sugerează că ar putea fi mai strâns legat de ciuperci. La un moment dat, au fost cunoscute cazuri ocazionale de PCP la prematuri, sugari subnutriţi şi la pacienţii care primesc terapie imunosupresoare. Situaţia s-a schimbat odată cu debutul epidemiei de SIDA. Se estimează că cel puţin 60% şi, posibil, până la 85% dintre pacienţii infectaţi cu HIV dezvoltă PCP în timpul vieţii.

Combinaţia dintre trimetoprim antifolat şi sulfonamidă sulfametoxazol constituie tratamentul de elecţie pentru PCP. Alte medicamente eficiente includ pentamidina, atovaquona şi un nou antifolat, trimetrexat.

Toxoplasma gondii este un protozoar intracelular obligatoriu care este cel mai bine cunoscut pentru cauzarea orbirii la nou-născuţi. Toxoplasmoza, forma diseminată a bolii în care sistemul limfatic, muşchii scheletici, inima, creierul, ochiul şi placenta pot fi afectaţi, a devenit din ce în ce mai răspândită în asociere cu infecţia cu HIV. O combinaţie de pirimetamina antifolat şi sulfadiazina, medicamentul sulfa, constituie cea mai eficientă terapie pentru toxoplasmoză.

Diferite forme de tripanosomiază, boli tropicale cronice cauzate de membrii patogeni ai familiei Trypanosomidae, apar atât la om, cât şi la animale. Principala boală la om, boala somnului, poate fi clasificată în general în două grupe geografice şi etiologice principale: boala somnului africană cauzată de Trypanosoma gambiense (Africa de Vest), Trypanosoma rhodesiense (Africa de Est) sau Trypanosoma congolense; şi boala somnului din America de Sud (boala Chagas) cauzată de Trypanosoma cruzi. Dintre diferitele forme de tripanosomiază, boala Chagas este cea mai gravă şi, în general, cea mai rezistentă la chimioterapie. Leishmaniasis este o boală tropicală cronică cauzată de diferite protozoare flagelate din genul Leishmania. Forma viscerală mai frecventă cauzată de Leishmania donovani, numită kala-azar, este similară cu boala Chagas. Deşi aceste boli sunt răspândite în zonele tropicale din Africa şi America de Sud şi Centrală, ele sunt de importanţă minoră în Statele Unite, Europa şi Asia.

Chimioterapia tripanosomiazei şi leishmaniozei rămâne oarecum primitivă şi este adesea mai puţin eficientă. De fapt, este îndoielnic că aceste boli pot fi controlate numai prin măsuri chimioterapeutice, fără controlul cu succes al gazdelor intermediare şi al vectorilor care le transmit. Compuşii de metale grele, cum ar fi arsenicale şi antimoniale, sunt uneori eficienţi, dar frecvent toxici. Vechea suramină de aşteptare pare să aibă o anumită valoare în profilaxia pe termen lung şi scurt. Derivatul de nitrofuran nifurtimox poate fi un atu major în controlul acestor boli, dar toxicitatea sa potenţială rămâne pe deplin determinată.

Metronidazol

2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol (Flagyl, Protostat, Metro IV) este cel mai util dintr-un grup de derivaţi de nitroimidazol antiprotozoari care au fost sintetizaţi în diferite laboratoare din întreaga lume. Metronidazolul a fost comercializat pentru prima dată pentru tratamentul

topic al vaginitei cu T. vaginalis. De atunci s-a dovedit a fi eficient pe cale orală atât împotriva stărilor acute, cât şi a celor purtătoare ale bolii. Medicamentul are, de asemenea, activitate amebicidă utilă şi este, de fapt, eficient atât împotriva amebiazei intestinale, cât şi a celor hepatice. De asemenea, s-a găsit că este utilizat în tratamentul altor boli protozoare precum giardioza şi balantidiaza.

Mai recent, s-a descoperit că metronidazolul are eficacitate împotriva bacteriilor anaerobe obligatorii, dar este ineficient împotriva anaerobilor facultativi sau aerobilor obligatorii. Este deosebit de activ împotriva anaerobilor Gram negativi, cum ar fi Bacteroides şi Fusobacterium spp. De asemenea, este eficient împotriva bacililor anaerobi Gram-pozitivi (de exemplu, Clostridium spp.) şi a cocilor (de exemplu, Peptococcus, Peptidostreptococcus spp.). Datorită acţiunii sale bactericide, metronidazolul a devenit un agent important pentru tratamentul infecţiilor grave (de exemplu, septicemie, pneumonie, peritonită, infecţii pelvine, abcese, meningite) cauzate de bacterii anaerobe.

Caracteristica comună a microorganismelor (bacterii şi protozoare) sensibile la metronidazol este că sunt anaerobe. S-a speculat că un intermediar reactiv format în reducerea microbiană a grupului 5-nitro a metronidazolului se leagă covalent de ADN-ul microorganismului, declanşând efectul letal.89 Intermediarii reactivi potenţiali includ nitroxidul, nitrozodul, hidroxilamina şi amina. Capacitatea metronidazolului de a acţiona ca un agent radiosensibilizant este, de asemenea, legată de potenţialul său de reducere.

Metronidazolul este o substanţă cristalină galben pal care este puţin solubilă în apă. Este stabil în aer, dar este sensibil la lumină. În ciuda solubilităţii sale scăzute în apă, metronidazolul este bine absorbit după administrarea orală. Are un volum aparent mare de distribuţie şi atinge concentraţii eficiente în toate fluidele şi ţesuturile corpului. Aproximativ 20% dintr-o doză orală este metabolizată în forme oxidate sau conjugate. Metabolitul 2-hidroxi este activ; alţi metaboliţi sunt inactivi.

Metronidazolul este o bază slabă care posedă un pKa de 2,5. Deşi se administrează parenteral numai ca bază liberă prin perfuzie intravenoasă lentă, metronidazolul pentru injectare este furnizat în două forme: o soluţie gata de injectată de 100 ml care conţine 5 mg bază per ml; şi o sare clorhidrat sub formă de 500 mg de pulbere liofilizată sterilă. Clorhidratul de metronidazol pentru injectare trebuie mai întâi reconstituit cu apă sterilă pentru a se obţine 5 ml dintr-o soluţie având o concentraţie de 100 mg/ml şi un pH cuprins între 0,5 şi 2,0. Soluţia rezultată trebuie apoi diluată fie cu 100 ml de soluţie salină normală, fie cu 5% dextroză şi neutralizată cu 5 mEq de bicarbonat de sodiu pentru a oferi o soluţie finală de metronidazol bază cu o concentraţie aproximativă de 5 mg/ml şi un pH de 6 până la 7. Soluţiile de clorhidrat de metronidazol sunt improprii pentru administrarea lor intravenoasă extrem de acidă. Soluţiile de clorhidrat de metronidazol reconstituit sunt stabile timp de 96 de ore la 30°C, în timp ce soluţiile gata de utilizare de bază de

metronidazol sunt stabile timp de 24 de ore la 30°C. Ambele soluţii trebuie protejate de lumină.

Diloxanida

Furamida sau eutamida este esterul 2-furoat al 2,2-dicloro-4'-hidroxi-V-metilacetanilidei. A fost dezvoltat ca urmare a descoperirii că diverse a,«-dicloracetamide posedau activitate amebicidă in vitro. Diloxanida în sine şi mulţi dintre esterii săi sunt, de asemenea, active, iar studiile asupra metabolismului medicamentelor indică faptul că hidroliza amidei este necesară pentru efectul amebicid. Esterii nepolari ai diloxanidei sunt mai puternici decât cei polari. Furoatul de diloxanidă a fost utilizat în tratamentul purtătorilor asimptomatici de E. histolytica. Eficacitatea sa împotriva amibiazei intestinale acute sau abceselor hepatice nu a fost însă stabilită. Furoatul de diloxanidă este o pulbere cristalină albă. Se administrează oral doar sub formă de tablete de 500 mg şi poate fi obţinut în Statele Unite de la CDC din Atlanta, Georgia.

Hidroxichinolina

Oxina, chinofenolul sau oxichinolina este compusul de bază din care au fost derivate oxichinolinele antiprotozoare. Proprietăţile antibacteriene şi antifungice ale oxinei şi derivaţilor săi, despre care se crede că rezultă din capacitatea de a chela ionii metalici, sunt bine cunoscute. Ca antiseptice topice au fost utilizate soluţii apoase de săruri acide ale oxinei, în special sulfatul (Chinosol, Quinosol), în concentraţii de la 1:3.000 la 1:1.000. Substituţia unui atom de iod în poziţia 7 a 8-hidroxichinoliniilor dă compuşi cu proprietăţi amebicide cu spectru larg.

5,7-Diiodo-8-chinolinol, 5,7-diiodo-8-hidroxi chinolina sau diiodohidroxichina (Yodoxin, Diodoquin, Diquinol) este o substanţă microcristalină, sensibilă la lumină, de culoare gălbui până la cafeniu, care este insolubilă în apă. Este recomandat pentru amebiaza intestinală acută şi cronică, dar nu este eficient în bolile extraintestinale. Deoarece odată cu utilizarea sa a apărut o incidenţă relativ mare a neuropatiei topice, iodochinolul nu trebuie utilizat în mod obişnuit pentru diareea călătorului.

Emetină şi dehidroemetină

Alcaloizii emetină şi dehidroemetină se obţin prin separarea din extractele de ipecac. Ele apar ca pulberi albe levogitoare, sensibile la lumină, care sunt insolubile în apă. Alcaloizii

formează uşor săruri solubile în apă. Soluţiile de săruri clorhidrat destinate injectării intramusculare trebuie ajustate la pH 3,5 şi depozitate în recipiente rezistente la lumină.

Emetina şi dehidroemetina exercită o acţiune amebicidă directă asupra diferitelor forme de E. histolytica. Sunt otrăvuri protoplasmatice care inhibă sinteza proteinelor în celulele protozoare şi mamifere prin prevenirea alungirii proteinelor. Deoarece efectul lor în amebiaza intestinală este doar simptomatic şi rata de vindecare este de numai 10% până la 15%, acestea trebuie utilizate numai în combinaţie cu alţi agenţi. Concentraţiile mari de alcaloizi atinse în ficat şi alte ţesuturi după injectarea intramusculară oferă baza pentru eficacitatea lor ridicată împotriva abceselor hepatice şi

alte forme extraintestinale ale bolii. Efectele toxice limitează utilitatea emetinei. Provoacă o frecvenţă ridicată de suferinţă gastrointestinală (în special greaţă şi diaree), efecte cardiovasculare (hipotensiune şi aritmii) şi efecte neuromusculare (durere şi slăbiciune). O incidenţă mai mică a cardiotoxicităţii a fost asociată cu utilizarea dehidroemetină (Mebadin), care este disponibilă de la CDC şi este, de asemenea, amebicid.

Emetină şi dehidroemetină au fost, de asemenea, utilizate pentru a trata dizenteria balantidiană şi infestările cu dorloze, cum ar fi fascioliaza şi paragonimiaza.

Pentamidină Isetionat 4,4'-(Pentametilendioxi)dibenzamidină diisetionat (NebuPent, Pentam 300) este o sare cristalină solubilă în apă care este stabilă la lumină şi aer. Principala utilizare a pentamidinei este pentru tratamentul pneumoniei cauzate de protozoarul patogen oportunist P. carinii, un invadator secundar frecvent asociat cu SIDA. Medicamentul poate fi administrat prin perfuzie intravenoasă lentă sau prin injecţie intramusculară profundă pentru PCP. O formă de aerosoli de pentamidină este utilizată prin inhalare pentru prevenirea PCP la pacienţii cu risc crescut infectaţi cu HIV care au antecedente de infecţie cu PCP sau un număr scăzut de limfocite CD4+ periferice.

Atât formele de dozare inhalante (aerosol) cât şi cele parenterale ale isetionatului de pentamidină sunt pulberi liofilizate sterile care trebuie preparate ca soluţii apoase sterile înainte de utilizare. Pentru reconstituirea aerosolului trebuie utilizată apă sterilă pentru preparate injectabile, pentru a evita precipitarea sării de pentamidină. Reacţiile adverse la medicament sunt frecvente. Acestea includ tuse şi bronhospasm (inhalare) şi hipertensiune arterială şi hipoglicemie (injecţie).

Pentamidina a fost utilizată pentru profilaxia şi tratamentul tripanosomiazei africane. De asemenea, are o oarecare valoare pentru tratarea leishmaniozei viscerale. Pentamidina dispare rapid din plasmă după injectarea intravenoasă şi este distribuită în ţesuturi, unde

este stocată pentru o perioadă lungă de timp. Această proprietate contribuie probabil la utilitatea medicamentului ca agent profilactic.

Atovaquone

3-[4-(4-Clorfenil)-ciclohexil]-2-hidroxi-1,4-naftochinona (Mepron) este un analog extrem de lipofil, insolubil în apă al ubichinonei 6, o componentă esenţială a lanţului mitocondrial de transport de electroni în microorganisme. Asemănarea structurală dintre atovaquone şi ubichinonă sugerează că prima poate acţiona ca un antimetabolit pentru cea din urmă şi, prin urmare, poate interfera cu funcţia enzimelor de transport de electroni.

Atovaquona a fost dezvoltată iniţial ca un medicament antimalaric, dar Plasmodium falciparum a dezvoltat o toleranţă rapidă la acţiunea sa. Mai recent, a fost descoperită eficacitatea atovaquonei împotriva P. carinii. Este o alternativă recomandată în prezent la trimetoprimsulfametoxazol (TMP-SMX) pentru tratamentul şi profilaxia PCP la pacienţii cu intoleranţă la această combinaţie. Atovaquona sa dovedit, de asemenea, a fi eficientă în eradicarea T. gondii în studiile preclinice pe animale.

Absorbţia orală a atovaquonei este lentă şi incompletă, în parte din cauza solubilităţii scăzute în apă a medicamentului. Suspensiile apoase asigură o absorbţie semnificativ mai bună decât tabletele. Alimentele, mai ales dacă au un conţinut ridicat de grăsimi, măresc absorbţia atovaquonei. Are loc o reciclare enterohepatică semnificativă a atovaquonei şi cea mai mare parte (aproape 95%) din medicament este excretată nemodificat în fecale. In vivo, atovaquona este în mare parte limitată la plasmă, unde este legată în mare măsură de proteine (>99,9%). Timpul de înjumătăţire al medicamentului variază de la 62 la 80 de ore. Efectul secundar principal este intoleranţa gastrointestinală.

Eflornitina

Eflornitina este utilizată pentru tratamentul bolii somnului din Africa de Vest, cauzată de Trypanosoma brucei gambiense. Este indicat în mod specific pentru stadiul meningoencefalitic al bolii. Eflornitina este un medicament mielosupresor care provoacă o incidenţă mare de anemie, leucopenie şi trombocitopenie. Numărul complet de celule sanguine trebuie monitorizat în timpul tratamentului.

Inactivarea ireversibilă a ornitinei decarboxilazei de către eflornitină este însoţită de decarboxilare şi eliberare de ion de fluor din inhibitor,90 sugerând activarea inhibitorului catalizată de enzime. Numai izomerul (—), înrudit stereochimic cu L-ornitina, este activ.

Eflornitina este furnizată sub formă de sare clorhidrat. Poate fi administrat fie intravenos, fie oral. Aproximativ 80% din medicamentul nemodificat este excretat prin urină. Penetrarea eflornitinei în LCR este facilitată de inflamarea meningelor.

Nifurtimox

Nifurtimox este 4-[(5-nitrofurfuriliden) amino]-3-metiltiomorfolină-1,1-dioxid sau Bayer 2502 (Lampit). Observaţia că diferiţi derivaţi ai 5-nitrofuraldehidei deţin, pe lângă antibacteriene şi antifungice.

Capitolul 6 # Agenţii antiinfecţioşi 223 proprietăţi, activitate antiprotozoală semnificativă şi potenţial utilă a condus în cele din urmă la descoperirea unor nitrofurani anumiţi cu activitate antitripanosomală.

Cel mai important dintre astfel de compuşi este nifurtimox datorită eficacităţii demonstrate împotriva T. cruzi, parazitul responsabil de tripanosomiaza sud-americană. De fapt, utilizarea acestui medicament reprezintă singurul tratament dovedit clinic atât pentru formele acute, cât şi pentru cele cronice ale bolii. Nifurtimox este disponibil în Statele Unite de la CDC.

Nifurtimox se administrează pe cale orală. Biodisponibilitatea orală este mare, dar are loc un metabolism considerabil de primă trecere. Timpul de înjumătăţire al nifurtimoxului este de 2 până la 4 ore. Medicamentul este slab tolerat, cu o incidenţă mare de greaţă, vărsături, dureri abdominale şi anorexie. Simptomele de toxicitate ale sistemului nervos central şi periferic apar, de asemenea, frecvent la nifurtimox.

Benznidazol

N-Benzyl-2-nitroimidazol-1-acetamida (Radanil, Rochagan) este un derivat de nitroimidazol care este utilizat pentru tratamentul bolii Chagas. Nu este disponibil în Statele Unite, dar este utilizat pe scară largă în America de Sud. Eficacitatea benznidazolului este similară cu cea a nifurtimoxului. Terapia pentru tripanosomiaza americană cu benznidazol oral necesită câteva săptămâni şi este frecvent însoţită de efecte adverse, cum ar fi neuropatia periferică, deprimarea măduvei osoase şi reacţii de tip alergic.

Melarsoprol

2-p-(4,6-Diamino-s-triazin-2-il-amino)fenil-4-hidroxi-metil-1,3,2-ditiarsolina (Mel B, Arsobal) se prepară prin reducerea unui arsanilat pentavalent corespunzător la arsenoxid trivalent, urmată de reacţia acestuia din urmă cu 2-1-dimeranol (B, 1-3-dimeranil) anti-

Lewisite [BAL]). A devenit medicamentul de elecţie pentru tratamentul stadiilor ulterioare ale ambelor forme de tripanosomiază africană. Melarsoprolul are avantajul unei penetrări excelente în SNC şi, prin urmare, este eficient împotriva formelor meningoencefalitice ale T. gambiense şi T. rhodesiense. Arsenalele trivalente tind să fie mai toxice pentru gazdă (precum şi pentru paraziţi) decât compuşii pentavalenti corespunzători. Legarea arsenului cu atomii de sulf tinde să reducă toxicitatea gazdei, să mărească stabilitatea chimică (la oxidare) şi să îmbunătăţească distribuţia compusului la arsenoxid. Melarsoprol împărtăşeşte proprietăţile toxice ale altora

arsenicale, cu toate acestea, astfel încât utilizarea sa trebuie monitorizată pentru semne de toxicitate a arsenicului.

Stibogluconat de sodiu

Gluconatul de antimoniu de sodiu (Pentostam) este un compus antimonial pentavalent destinat în principal pentru tratamentul diferitelor forme de leishmanioză. Este disponibil de la CDC ca sare disodica, care este stabilă chimic şi liber solubilă în apă. Soluţia apoasă 10% utilizată fie pentru injecţie intramusculară, fie intravenoasă are un pH de aproximativ 5,5. Ca toate medicamentele antimoniale, acest medicament are un indice terapeutic scăzut, iar pacienţii care urmează tratament cu acesta trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru semne de intoxicaţie cu metale grele. Alţi compuşi organici antimoniali sunt utilizaţi în primul rând pentru tratamentul schistosomiazei şi al altor tretute.

Acţiunea antileishmanială a stibogluconatului de sodiu necesită reducerea acestuia la forma trivalentă, despre care se crede că inhibă fosfofructokinaza în parazit.

Dimercaprol

2,3-Dimercapto-1-propanol, BAL sau ditioglicerol este un lichid incolor, urât mirositor. Este solubil în apă (1:20) şi alcool. A fost dezvoltat de britanici în timpul celui de-al Doilea Război Mondial ca un antidot pentru „Lewisite", de unde şi numele britanic anti-Lewisite sau BAL. Dimercaprol este eficient local şi sistematic ca antidot pentru otrăvirea cauzată de arsenic, antimoniu, mercur, aur şi plumb. Prin urmare, poate fi utilizat şi pentru a trata toxicitatea arsenului şi a antimoniului asociată cu supradozajul sau ingestia accidentală de organoarsenicale sau organoantimoniale.

Acestea sunt relativ netoxice, sunt conjugate metabolic (sub formă de glucuronide) şi se excretă rapid.

BAL poate fi aplicat local sub formă de unguent sau injectat intramuscular sub formă de soluţie de 5% sau 10% în ulei de arahide.

Suramin de sodiu

Suramin de sodiu este un derivat de bisuree cu greutate moleculară mare care conţine şase grupări de acid sulfonic ca săruri de sodiu. A fost dezvoltat în Germania la scurt timp după Primul Război Mondial ca un produs secundar al eforturilor de cercetare îndreptate spre dezvoltarea potenţialilor agenţi antiparazitari din coloranţi.

Medicamentul a fost folosit de mai bine de jumătate de secol pentru tratamentul cazurilor timpurii de tripanosomiază. Cu toate acestea, abia câteva decenii mai târziu, suramina a fost descoperită a fi un agent profilactic pe termen lung a cărui eficacitate după o singură injecţie intravenoasă se menţine până la 3 luni. Medicamentul este strâns legat de proteinele plasmatice, ceea ce face ca excreţia sa în urină să fie aproape neglijabilă.

Pătrunderea tisulară a medicamentului nu are loc, aparent din cauza greutăţii sale moleculare ridicate şi a caracterului puternic ionic. Astfel, o doză injectată rămâne în plasmă pentru o perioadă foarte lungă. Medicamente mai noi şi mai eficiente sunt acum disponibile pentru tratamentul pe termen scurt şi profilaxia bolii somnului africane. Suramin este, de asemenea, utilizat pentru profilaxia oncocercozei. Este disponibil de la CDC.

Proprietăţile antidotice ale BAL sunt asociate cu proprietatea metalelor grele de a reacţiona cu grupările sulfhidril (SH) din proteine (de exemplu, enzima piruvat oxidază) şi de a interfera cu funcţia lor normală. Compuşii 1,2-ditiol, cum ar fi BAL, concurează eficient cu astfel de proteine pentru metal, formând în mod reversibil compuşi cu inel metalic de următorul tip:

O ANTHELMINTICE

Antihelminticele sunt medicamente care au capacitatea de a scăpa corpul de viermi sau helminţi paraziţi. Prevalenţa infestărilor cu helmintici umane este larg răspândită pe tot globul şi reprezintă o problemă majoră de sănătate mondială, în special în ţările din Lumea a Treia. Helminţii paraziţi pentru oameni şi alte animale sunt derivaţi din două phyla,

Platyhelminthes şi Nemathelminthes. Cestodele (tenii) şi trematodele (flukes) aparţin celor dintâi, iar nematozii sau adevăraţii viermi rotunzi aparţin celor din urmă. Infestările cu helminţi care reprezintă o preocupare majoră pe continentul nord-american sunt cauzate de viermi rotunzi (adică, anchilostoma, oxiuri şi Ascaris spp.). Infestările cu tenii umane şi treabele sunt rar întâlnite în Statele Unite.

Mai multe clase de substanţe chimice sunt utilizate ca antihelmintice şi includ fenoli şi derivaţi, piperazină şi compuşi înrudiţi, compuşi antimalarici (Capitolul 7), diverşi compuşi heterociclici şi produse naturale.

Piperazina

Hexahidropirazina sau dietilendiamină (Artriticină, Dispermin) apare sub formă de cristale incolore, volatile ale hexahidratului, care sunt liber solubile în apă. După descoperirea proprietăţilor antihelmintice ale unui derivat dietilcarbamazină, a fost stabilită activitatea piperazinei în sine. Piperazina este încă folosită ca antihelmintic pentru tratamentul infestaţiilor cu oxiuri (Enterobius [Oxyuris] vermicularis) şi ascaris (Ascaris lumbricoides). Este disponibil în diferite forme de sare, inclusiv citratul (oficial în USP) sub formă de sirop şi tablete.

Piperazina blochează răspunsul muşchiului ascaris la acetilcolină, determinând paralizia flască a viermelui, care este dislocat din peretele intestinal şi expulzat în fecale.

Citrat de dietilcarbamazepină

MMDictil-4-metil-1-piperazincarboxamidă citratul sau 1-dietilcarbamil-4-metilpiperazină dihidrogen citrat (Hetrazan) este un compus cristalin foarte solubil în apă care are activitate antihelmintică selectivă. Este eficient împotriva diferitelor forme de filarioză, inclusiv Bancroft, oncocercoză şi laviază. De asemenea, este activ împotriva ascariazei. Relativ puţine reacţii adverse au fost asociate cu dietilcarbamazina.

Pyrantel Pamoate

Pamoatul de trans-1,4,5,6,-tetrahidro-1-metil-2-[2-(2'-tienil)etenil] pirimidină (Antiminth) este un agent de blocare neuromusculară depolarizant care provoacă paralizie spastică la helminţii susceptibili. Se foloseste in tratamentul infestatiilor cauzate de oxiuri si viermi rotunzi (ascariaza). Deoarece actiunea sa se opune celei a piperazinei, cele doua antihelmintice nu trebuie folosite impreuna. Mai mult de jumătate din doza orală este

excretată în fecale neschimbată. Efectele adverse asociate cu utilizarea sa sunt în primul rând gastrointestinale.

Tiabendazol

2-(4-Tiazolil)benzimidazol (Mintezol) apare ca o substanţă cristalină albă care este doar uşor solubilă în apă, dar este solubilă în acizi minerali puternici. Tiabendazolul este un compus bazic cu un pKa de 4,7 care formează complecşi cu ionii metalici.

Tiabendazolul inhibă enzima specifică helminţilor fumarat reductaza.91 Nu se ştie dacă sunt implicaţi ionii metalici sau dacă inhibarea enzimei este legată de efectul antihelmintic al tiabendazolului. Medicamentele antihelmintice cu benzimidazol, cum ar fi tiabendazolul şi mebendazolul, opresc, de asemenea, diviziunea celulelor nematode în metafază, interferând cu asamblarea microtubulilor.92 Ele prezintă o afinitate mare pentru tubulină, proteina precursoare pentru sinteza microtubulilor.

Tiabendazolul are activitate antihelmintică cu spectru larg. Este utilizat pentru a trata enterobiaza, strongiloidiaza (infecţie cu vierme de aţă), ascariaza, uncinariaza (infecţia cu anchilostoma) şi trichuriazis (infecţia cu vierme). De asemenea, a fost folosit pentru ameliorarea simptomelor asociate cu larva migrans cutanată (erupţie târâtoare) şi faza invazivă a trichinelozei. Pe lângă utilizarea sa în medicina umană, tiabendazolul este utilizat pe scară largă în practica veterinară pentru a controla helminţii intestinali la animale.

Mebendazol

5-benzoil-2-benzimidazolcarbamatul de metil (Vermox) este un antihelmintic cu spectru larg care este eficient împotriva diferitelor infestări cu nematozi, inclusiv viermi bici, oxiuri, viermi rotunzi şi anchilostoide. Mebendazolul blochează ireversibil absorbţia de glucoză la helminţii susceptibili, epuizând astfel glicogenul stocat în parazit. Se pare că nu afectează metabolismul glucozei în gazdă. De asemenea, inhibă diviziunea celulară la nematozi.71

Mebendazolul este slab absorbit pe cale orală. Reacţiile adverse sunt mai puţin frecvente şi constau de obicei în disconfort abdominal. Este teratogen la animalele de laborator şi, prin urmare, nu trebuie administrat în timpul sarcinii.

Albendazol

5-(propiltio)-2-benzimidazolcarbamatul de metil (Eskazol, Zentel) este un antihelmintic cu spectru larg care nu este comercializat în prezent în America de Nord. Este disponibil de la producător pe bază de utilizare compasivă. Albendazolul este utilizat pe scară largă în întreaga lume pentru tratamentul infecţiei cu nematozi intestinali. Este eficient ca tratament în doză unică pentru ascariază, infecţiile cu anchilostoma din Lumea Nouă şi Veche şi trichuriazis. Terapia cu doze multiple cu albendazol poate eradica oxiuri, vierme, capilariza, clonorchiaza şi boala hidatică. Eficacitatea albendazolului împotriva teniei (cestodelor) este în general mai variabilă şi mai puţin impresionantă.

se recomandă ingestia taeniacidului pentru a îndepărta scolexul şi segmentele de viermi deteriorate. Această procedură este obligatorie în tratamentul infestării cu tenia de porc pentru a preveni posibila cisticercoză rezultată din eliberarea de ovule vii din segmentele de viermi deteriorate de medicament.

Bitionol

2,2'-Tiobis(4,6-diclorfenol) sau bis(2-hidroxi-3,5-diclorfenil)sulfură (Lorothidol, Bithin), un bisfenol clorurat, a fost folosit anterior în săpunuri şi produse cosmetice pentru proprietăţile sale antimicrobiene, dar a fost scos de pe piaţă pentru utilizare locală din cauza rapoartelor de fotodermatită de contact. Bitionolul are proprietăţi antihelmintice utile şi a fost folosit ca fasciolicid şi taeniacid. Este în continuare considerat agentul de elecţie pentru tratamentul infestărilor cauzate de dolvul hepatic Fasciola hepatica şi dorlotul pulmonar Paragonimus westermani. Se crede că niclosamida este superioară acesteia pentru tratamentul infestărilor cu tenii.

Albendazolul apare ca o pulbere cristalină albă care este practic insolubilă în apă. Absorbţia orală a albendazolului este îmbunătăţită de o masă grasă. Medicamentul suferă un metabolism rapid şi extins de primă trecere la sulfoxid, care este forma activă din plasmă. Timpul de înjumătăţire prin eliminare al sulfoxidului variază de la 10 la 15 ore. Are loc o excreţie biliară considerabilă şi o reciclare enterohepatică a sulfoxidului de albendazol. Albendazolul este în general bine tolerat în terapia cu doză unică pentru nematozii intestinali. Terapia prelungită cu doze mari necesare pentru clonorchioză sau terapia bolii echinococice poate duce la efecte adverse, cum ar fi deprimarea măduvei osoase, creşterea enzimelor hepatice şi alopecie.

Niclosamidă

5-Clor-N-(2-clor-4-nitrofenil)-2-hidroxibenzamida sau 2,5'-diclor-4'-nitrosalicilanilida (Cestocid, Mansonil, Yomesan) apare ca o pulbere alb-gălbuie, insolubilă în apă. Este un teniacid puternic care provoacă dezintegrarea rapidă a segmentelor de vierme şi a scolexului. Pătrunderea medicamentului în diferite cestode pare a fi facilitată de sucurile digestive ale gazdei, deoarece foarte puţin din medicament este absorbit de viermi in vitro. Niclosamida este bine tolerată după administrarea orală şi are loc o absorbţie sistemică mică sau deloc. O purjare cu soluţie salină la 1 până la 2 ore după

Oxamnichina

1,2,3,4-Tetrahidro-2-[(izopropilamino)metil]-7-nitro-6-chinolinmetanol (Vansil) este un agent antischistozomal care este indicat pentru tratamentul infecţiei cu Schistosoma mansoni (schistosomiaza intestinală). S-a demonstrat că inhibă sinteza ADN-ului, ARN-ului şi proteinelor în schistozomi.93 Gruparea 6-hidroximetil este critică pentru activitate; activarea metabolică a derivaţilor 6-metil precursori este critică. Biodisponibilitatea orală a oxamnichinei este bună; nivelurile plasmatice eficiente sunt atinse în 1 până la 1,5 ore. Timpul de înjumătăţire plasmatică este de 1 până la 2,5 ore. Medicamentul este metabolizat pe scară largă în metaboliţi inactivi, dintre care principalul este derivatul 6-carboxi.

Baza liberă apare ca un solid cristalin galben care este uşor solubil în apă, dar solubil în acizi minerali apoşi diluaţi şi solubil în majoritatea solvenţilor organici. Este disponibil în capsule care conţin 250 mg de medicament. Oxamnichina este în general bine tolerată. Ameţelile şi somnolenţa sunt efecte secundare frecvente, dar tranzitorii. Reacţiile grave, cum ar fi convulsiile epileptiforme, sunt rare.

Praziquantel

2-(Ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7, 11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1-a]izochinolin-4-onă (Biltricid) este un agent cu spectru larg care este eficient împotriva diferitelor trematode

(lucuri). A devenit agentul de elecţie pentru tratarea infecţiilor cauzate de schistozomi (dofurile sângelui).

Medicamentul oferă, de asemenea, un tratament eficient pentru fasciolopsia (dovedele intestinale), clonorchiaza (dotorva hepatică chinezească), fascioliaza (dovada ficatului de oaie), opistoroza (dovada ficatului) şi paragonimiaza (dovada pulmonară). Praziquantel creşte permeabilitatea membranei celulare a viermilor susceptibili, ducând la pierderea calciului extracelular. Au loc contracţii masive şi paralizia finală a musculaturii fluke, urmate de fagocitoza parazitului.

După administrarea orală, aproximativ 80% din doză este absorbită. Concentraţiile plasmatice maxime sunt atinse în 1 până la 3 ore. Medicamentul este metabolizat rapid în ficat în prima trecere. Este probabil ca unii dintre metaboliţi să fie şi ei activi. Praziquantel apare ca un solid cristalin alb care este insolubil în apă. Este disponibil sub formă de comprimate filmate de 600 mg. Medicamentul este în general bine tolerat.

Ivermectina

Ivermectina (Cardomec, Eqvalan, Ivomec) este un amestec de 22,23-dihidroderivaţi ai avermectinelor B1a şi B1b preparate prin hidrogenare catalitică. Avermectinele sunt membri ai unei familii de antibiotice structural complexe produse prin fermentare cu o tulpină de Streptomyces avermitilis. Descoperirea lor a rezultat dintr-o screening intensivă a culturilor pentru agenţi antihelmintici din surse naturale.94 Ivermectina este activă în doze mici împotriva unei mari varietăţi de nematode şi artropode care parazitează animalele.95

Structurile avermectinelor au fost stabilite printr-o combinaţie de tehnici spectroscopice96 şi cristalografice cu raze X97 pentru a conţine agliconi pentaciclici cu 16 atomi, legaţi glicozidic la poziţia 3 la o dizaharidă.

Capitolul 6 # Agenţi antiinfecţioşi 227 care cuprinde două reziduuri de zahăr de oleandroză. Lanţul lateral din poziţia 25 a agliconului este sec-butil în avermectina Bia, în timp ce în avermectina B1b este izopropil. Ivermectina conţine cel puţin 80% 22,23-dihidroavermectină B1a şi nu mai mult de 20% 22,23-dihidroavermectină B1b.

Ivermectina a obţinut o utilizare pe scară largă în practica veterinară în Statele Unite şi în multe ţări din întreaga lume pentru controlul endoparaziţilor şi ectoparaziţilor la animalele domestice. Ivermectina distruge microfilariile, formele imature ale nematodului, care creează nodulii cutanaţi şi tisulari care sunt caracteristici infestării şi pot duce la orbire. De asemenea, inhibă eliberarea de microfilarii de către viermii adulţi care trăiesc în gazdă. Studiile privind mecanismul de acţiune al ivermectinei indică faptul că blochează transmiterea interneuron-neuron motor la nematozi prin stimularea eliberării neurotransmiţătorului inhibitor GABA.95 Medicamentul a fost pus la dispoziţie de către producător pe o bază umanitară pentru programele de tratament calificate prin intermediul Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii.

O AGENȚI ANTISCABIOȘI ȘI ANTIPEDICULARI

Scabicidele (agenţi antiscabii) sunt compuşi utilizaţi pentru combaterea acarienului Sarcoptes scabiei, un organism care prosperă în condiţii de igienă personală precară. Se crede că incidenţa scabiei este în creştere în Statele Unite şi în întreaga lume şi a atins, de fapt, proporţii pandemice.99 Pediculicidele (agenţi antipediculari) sunt utilizaţi pentru a elimina păduchii de cap, de corp şi de crab. Scabicidele şi pediculicidele ideale trebuie să omoare paraziţii adulţi şi să le distrugă ouăle.

Benzoat de benzil

Benzoatul de benzil este un ester natural obţinut din balsam de Peru şi alte răşini. De asemenea, este preparat sintetic din alcool benzilic şi clorură de benzoil. Esterul este un lichid limpede, incolor, cu un miros aromat slab. Este insolubil în apă, dar solubil în solvenţi organici.

Benzoatul de benzil este un scabicid eficient atunci când este aplicat local. Uşurarea imediată a mâncărimii rezultă probabil dintr-un efect anestezic local; cu toate acestea, o întărire completă se realizează frecvent cu o singură aplicare a unei emulsie 25% de benzoat de benzii în acid oleic, stabilizată cu trietanolamină. Acest preparat are avantajul suplimentar de a fi în mod esenţial inodor, fără colorare şi neiritant pentru piele. Se aplică local sub formă de loţiune pe întregul corp umezit, cu excepţia feţei.

Lindan

Lindanul este 1,2,3,4,5,6-hexaclorciclohexan, hexaclorura de y-benzen sau hexaclorura de benzen (Kwell, Scabene, Kwildane, G-Well). Această hidrocarbură halogenată este preparată prin clorurarea benzenului. În acest proces se obţine un amestec de izomeri, dintre care cinci au fost izolaţi: a, 13, y, 8 şi e. Izomerul y, prezent la 10% până la 13% în amestec, este responsabil pentru activitatea insecticidă. Izomerul y poate fi separat prin diferite tehnici de extracţie şi cromatografie.

Lindanul apare sub formă de pudră uşor de bronzat, cu un miros persistent de mucegai şi este amar. Este insolubil în apă, dar solubil în majoritatea solvenţilor organici. Este stabil în condiţii acide sau neutre, dar suferă reacţii de eliminare în condiţii alcaline.

Acţiunea lindanului împotriva insectelor este triplă: este o otravă de contact direct, are efect fumigant şi acţionează ca o otravă pentru stomac. Efectul lindanului asupra insectelor este similar cu cel al DDT-ului. Toxicitatea sa la om este oarecum mai mică decât cea a DDT-ului.

Cu toate acestea, datorită proprietăţilor sale de solubilitate în lipide, lindanul, atunci când este ingerat, tinde să se acumuleze în organism.

Lindanul este utilizat local ca cremă, loţiune sau şampon pentru tratamentul scabiei şi pediculozei.

CROTAMITON

N-etil-N-(2-metilfenil)-2-butenamida sau N-etil-o-crotonotoluididă (Eurax), este un lichid uleios incolor, inodor. Este practic insolubil în apă, dar solubil în majoritatea solvenţilor organici.

Crotamiton este disponibil în concentraţie de 10% într-o loţiune şi o cremă destinate tratamentului local al scabiei. Efectul său antipruriginos se datorează probabil unei acţiuni anestezice locale.

Permetrin

Permetrina este ester (3-fenoxifenil)metilic al acidului 3-(2,2-dicloretenil)-2,2-dimetil-ciclopropancarboxilic sau 3-(fenoxifenil)metil (±)-cis, trans-3-(2,2-dicloretenil)-2,2-dimetilciclolat (nixcarboxilat). Acest compus piretrinoid sintetic este mai stabil din punct de vedere chimic decât majoritatea piretrinelor naturale şi este cel puţin la fel de activ ca un insecticid. Dintre cei patru izomeri prezenţi, izomerii 1(R),trans şi 1(R),cis sunt responsabili în primul rând pentru activitatea insecticidă. Produsul comercial este un amestec format din izomeri racemici 60% trans şi 40% cis. Apare sub formă de cristale incolore până la galben pal cu punct de topire scăzut sau sub formă de lichid galben pal şi este insolubilă în apă, dar solubilă în majoritatea solvenţilor organici.

Permetrina exercită o acţiune letală împotriva păduchilor, căpuşelor, acarienilor şi puricilor. Acţionează asupra membranelor celulelor nervoase ale paraziţilor pentru a perturba conductanţa canalului de sodiu. Este folosit ca pediculicid pentru tratamentul păduchilor de cap. O singură aplicare a unei soluţii de 1% efectuează vindecări în mai mult de 99% din cazuri. Cel mai frecvent efect secundar este pruritul, care a apărut la aproximativ 6% dintre pacienţii testaţi.

O SULFONAMIDE ANTIBACTERIENE

Medicamentele antimicrobiene sulfonamide au fost primii agenţi chimioterapeutici eficienţi care ar putea fi utilizaţi sistemic pentru vindecarea infecţiilor bacteriene la om. Introducerea lor a dus la o scădere bruscă a morbidităţii şi mortalităţii bolilor infecţioase.

Dezvoltarea rapidă a rezistenţei pe scară largă la sulfonamide la scurt timp după introducerea lor şi utilizarea în creştere a penicilinelor cu spectru mai larg în tratamentul bolilor infecţioase au diminuat utilitatea sulfonamidelor. Astăzi, ei ocupă un loc destul de mic în lista agenţilor terapeutici care pot fi utilizaţi pentru boli infecţioase. Ele nu sunt cu totul demodate, însă. La mijlocul anilor 1970, dezvoltarea unei combinaţii de trimetoprim şi sulfametoxazol şi demonstrarea utilităţii acesteia în tratamentul şi profilaxia anumitor infecţii microbiene oportuniste au condus la reapariţia utilizării unor sulfonamide.

Fritz Mietzsch şi Joseph Klarer de la laboratoarele IG Farbenindustrie au sintetizat sistematic o serie de coloranţi azoici, fiecare conţinând grupa funcţională sulfonamidă, ca potenţiali agenţi antimicrobieni. Coloranţii azoici de sulfonamidă au fost incluşi în seria de teste deoarece au fost sintetizaţi uşor şi posedau proprietăţi superioare de colorare. Patologul-bacteriolog Bayer care a evaluat noii coloranţi Mietzsch-Klarer a fost un medic pe nume Gerhard Domagk.100-102 În 1932, Domagk a început să studieze un colorant roşu strălucitor, numit mai târziu Prontosil. S-a descoperit că Prontosil protejează împotriva şi vindecă infecţiile streptococice la şoareci.100 Interesant, Prontosil a fost inactiv pe culturile bacteriene. Domagk şi alţii au continuat să studieze Prontosil, iar în 1933, primul dintre multele cure de infecţii bacteriene severe la om a fost raportat de Foerster,103 care a tratat un copil de 10 luni care suferea de septicemie stafilococică şi a obţinut o vindecare dramatică. Meritul pentru majoritatea descoperirilor legate de Prontosil îi aparţine lui Domagk, iar pentru munca sa de pionier în chimioterapie a primit Premiul Nobel pentru medicină şi fiziologie în 1938. Gestapo l-a împiedicat să accepte efectiv premiul, dar după război, l-a primit la Stockholm în 1947.

Prontosil este total inactiv in vitro, dar posedă o activitate excelentă in vivo. Această proprietate a medicamentului a atras multă atenţie şi a stimulat o mare activitate de cercetare a sulfonamidelor. În 1935, Trefouel şi co-investigatorii104 au efectuat un studiu de structură-activitate asupra coloranţilor azoici sulfonamidici şi au concluzionat că legătura azoică a fost scindată reductiv pentru a elibera produsul antibacterian activ, sulfanilamida. Această constatare a fost confirmată în 1937, când Fuller105 a izolat sulfanilamida liberă din sângele şi urina pacienţilor trataţi cu Prontosil. Au fost raportate rezultate clinice favorabile cu Prontosil şi metabolitul activ în sine, sulfanilamida, în sepsisul puerperal şi infecţiile meningococice. Toate aceste descoperiri au inaugurat epoca modernă a chimioterapiei şi conceptul de promedicament.

În urma succesului dramatic al Prontosil, au fost sintetizaţi şi testaţi o mulţime de derivaţi de sulfanilamidă. Până în 1948, au fost evaluaţi peste 4.500 de compuşi106. Dintre acestea, doar aproximativ două duzini au fost utilizate în practica clinică. La sfârşitul anilor 1940, experienţa mai largă cu sulfonamide a început să demonstreze toxicitatea la unii pacienţi, iar problemele de rezistenţă cauzate de utilizarea nediscriminată a sulfonamidelor au limitat utilizarea acestora în întreaga lume. Penicilinele au fost alternative excelente la

sulfonamide şi le-au înlocuit în mare măsură pe acestea din urmă în chimioterapia antimicrobiană.

Astăzi, există câteva sulfonamide (Tabelul 6.7) şi în special combinaţii sulfonamidă-trimetoprim care sunt utilizate pe scară largă pentru infecţiile oportuniste la pacienţii cu SIDA.107 O infecţie primară care este tratată cu combinaţia este PCP. Combinaţia sulfonamidă-trimetoprim poate fi utilizată pentru tratament şi profilaxie. În plus, toxoplasmoza cerebrală poate fi tratată în infecţie activă sau profilactic. Infecţiile tractului urinar şi terapia arsurilor107-111 completează lista aplicaţiilor terapeutice. Sulfonamidele sunt medicamente de elecţie pentru alte câteva tipuri de infecţii, dar utilizarea lor este destul de limitată în chimioterapia antimicrobiană modernă.107-111.

Sulfonamidele pot fi grupate în trei clase în funcţie de utilizarea lor: agenţi absorbibili orali, conceputi pentru a oferi distribuţie sistemică; agenţi neabsorbabili orali, cum ar fi sulfasalazina; şi agenţi topici cum ar fi picăturile oftalmice de sulfacetamidă de sodiu.

Nomenclatura sulfonamidelor

Sulfonamida este un termen generic care denotă trei cazuri diferite:

Antibacterieni care sunt sulfonamide substituite cu anilină („sulfanilamidele”).

Promedicamente care reacţionează pentru a genera sulfanilamide active (adică, sulfasalazina).

Nonanilin sulfonamide (adică, acetat de mafenid).

Există şi alte medicamente utilizate în mod obişnuit, care sunt sulfonamidele sau sulfanilamidele. Printre acestea se numără medicamentul hipoglicemiant oral tolbutamida, diureticul furosemid şi diureticul clortalidonă.

În chimia farmaceutică, valorile pKb nu sunt utilizate pentru a compara compuşii care sunt baze Lewis. În schimb, dacă este dat un pKa al unei amine, se referă la sarea acesteia care acţionează ca acid conjugat. De exemplu, anilina cu un pKa de 4,6 se referă la

Nu se referă la

O sarcină negativă pe un atom de azot nu este de obicei stabilă decât dacă poate fi delocalizată prin rezonanţă. Acesta este ceea ce se întâmplă cu sulfanilamidele. Prin urmare, singurul pKa dat de obicei pentru sulfanilamide se referă la pierderea unui proton amidă (Fig. 6.8)

Mecanismul de acţiune al sulfonamidelor

Acidul folinic (acidul N5-formiltetrahidrofolic), acidul N5,N10-metilentetrahidrofolic şi acidul N10-formiltetrahidrofolic sunt intermediari ai mai multor căi de biosinteză care compun pool-ul cu un singur carbon la animale, bacterii şi plante. O reacţie cheie care implică coenzimele folat este catalizată de enzima timidilat sintetaza, care transferă o grupare metil de la acidul N5,N10-tetrahidrofolic la deoxiuridin monofosfat pentru a forma deoxitimidină monofosfat, un precursor important al ADN-ului (Fig. 6.9).

O altă reacţie cheie este generarea de grupări formil pentru biosinteza unităţilor de ARNt de formilmetionil, blocurile de construcţie primare în sinteza proteinelor. Sulfonamidele sunt analogi structurali ai PABA care inhibă competitiv acţiunea dihidropteroat sintetazei, împiedicând adăugarea de PABA la pteridin difosfat şi blocând biosinteza netă a coenzimelor folat. Această acţiune opreşte creşterea bacteriilor şi diviziunea celulară. Caracterul competitiv al acţiunii sulfonamidelor înseamnă că medicamentele nu afectează permanent un microorganism; prin urmare, sunt bacteriostatice. Sulfonamidele trebuie menţinute la o concentraţie eficientă minimă pentru a opri creşterea bacteriilor suficient de mult pentru ca sistemul imunitar al gazdei să le elimine.

Coenzimele folic sunt biosintetizate din acid folic alimentar la oameni şi alte animale. Bacteriile şi protozoarele trebuie să le biosintetizeze din PABA şi pteridin difosfat. Microbii nu pot asimila acidul folic din mediul de creştere sau de la gazdă. Motivele pentru aceasta sunt puţin înţelese,102 dar o posibilitate este ca pereţii celulari bacterieni să fie impermeabili la acidul folic.

Trimetoprimul este un inhibitor al dihidrofolat reductazei, care este necesar pentru a transforma acidul dihidrofolic (FAH2) în acid tetrahidrofolic (FAH4) în bacterii (Fig. 6.10). Anand a revizuit această biochimie.102 Trimetoprimul nu are a

Sulfametazină:

N1-(4,6-dimetil

sulfanilamida

Figura 6.8 • Nomenclatura generală a sulfonamidelor.

nu'' ho'

dUMP dTMP

Alte exemple de reacţii cu un singur carbon care necesită folat:

Figura 6.9 • Reacţia timidilat sintetazei şi alte reacţii reprezentând pool-ul cu un singur carbon.

Figura 6.10 • Căile folaţilor la oameni şi bacterii şi locurile de inhibiţie de către sulfonamide şi trimetoprim. (continuă pe pagina următoare)

Sulfonamide Sulfone

afinitate mare pentru reductaza de folat a protozoarelor malariei, dar are o afinitate mare pentru reductaza de folat bacteriană.

Situaţia inversă există pentru medicamentul antimalaric pirimetamina.112 Trimetoprimul are o anumită afinitate pentru folat reductază umană, iar aceasta este cauza unora dintre efectele toxice ale medicamentului.

Spectrul de acţiune al

Sulfonamide

Sulfonamidele inhibă bacteriile Gram-pozitive şi Gram-negative, nocardia, Chlamydia trachomatis şi unele protozoare. Unele bacterii enterice, cum ar fi E. coli şi Klebsiella, Salmonella, Shigella şi Enterobacter spp. sunt inhibate. Sulfonamidele sunt utilizate rar ca agenţi unici. Odată medicamente de alegere pentru infecţii precum PCP, toxoplasmoza, nocardioza şi alte infecţii bacteriene, acestea au fost în mare parte înlocuite cu combinaţia de medicamente fixe TMP-SMX şi multe alte antimicrobiene. Multe tulpini de specii odată susceptibile, inclusiv meningococi, pneumococi, streptococi, stafilococi şi gonococi sunt acum rezistente. Sulfonamidele sunt, totuşi, utile în unele infecţii ale tractului urinar datorită fracţiei lor mari de excreţie prin rinichi.

Ionizarea sulfonamidelor

Gruparea sulfonamidă, SO2NH2, tinde să câştige stabilitate dacă pierde un proton, deoarece sarcina negativă rezultată este stabilizată prin rezonanţă.

Deoarece forma donatoare de protoni a grupului funcţional nu este încărcată, o putem caracteriza ca un acid HA, împreună cu grupări carboxil, fenoli şi tioli. Pierderea unui proton poate fi asociată cu un pKa pentru toţi compuşii din serie. De exemplu, pKa al sulfisoxazolului (pKa 5,0) indică faptul că sulfonamida este un acid puţin mai slab decât acidul acetic (pKa 4,8).

Cristaluria şi pKa

În ciuda capacităţii extraordinare a sulfanilamidei de a efectua vindecarea bacteriilor patogene, beneficiile sale au fost adesea compensate de tendinţa medicamentului de a provoca leziuni renale severe prin cristalizarea în rinichi. Sulfanilamidele şi metaboliţii lor (de obicei acetilaţi la N4) sunt excretaţi aproape în întregime prin urină. pKa al grupului sulfonamido al sulfanilamidei este 10,4, deci pH-ul la care medicamentul este ionizat 50% este 10,4. Evident, cu excepţia cazului în care pH-ul este peste pKa, puţin din sarea solubilă în apă este prezentă. Deoarece urina are, de obicei, un pH de aproximativ 6 (şi potenţial mai scăzut în timpul infecţiilor bacteriene), în esenţă toată sulfanilamida este în formă relativ insolubilă, neionizată în rinichi. Sulfanilamida care iese din soluţie în urină şi rinichi cauzează cristalurie.

Abordările timpurii pentru ajustarea solubilităţii sulfanilamidei în urină au fost următoarele:

Amestecarea diferitelor sulfonamide pentru a obţine o doză totală adecvată. Solubilităţile sulfonamidelor sunt independente una de cealaltă şi mai mult un amestec de sulfanilamide poate rămâne în soluţie de apă la un pH dat decât poate o singură sulfonamidă. Prin urmare, trisulfapirimidinele, USP (sulfa triplă), conţin un amestec de sulfadiazină, sulfamerazină şi sulfametazină. Astfel de amestecuri sunt rareori folosite astăzi, totuşi, deoarece agenţii individuali au valori pKa suficient de scăzute pentru a fi parţial ionizaţi şi solubili în mod adecvat în urină, cu condiţia ca cel puţin să fie menţinut fluxul normal de urină. Pacienţii trebuie atenţionaţi să menţină un aport normal de lichide; forţarea fluidelor nu mai este însă necesară.

Sulfonamidele mai noi, semisintetice, posedă valori mai mici ale pKa, deoarece inelele heterociclice cu atragere de electroni sunt ataşate la N, oferind stabilitate suplimentară formei de sare. Prin urmare, medicamentele donează un proton mai uşor, iar valorile pKa sunt scăzute. Grupurile de atragere de electroni mai simple au fost investigate pe larg, dar s-au dovedit a fi prea toxice, slab active sau ambele.

Metabolismul, legarea proteinelor şi distribuţia

Cu excepţia sulfonamidelor slab absorbite utilizate pentru colita ulceroasă şi reducerea florei intestinale şi preparatele topice pentru arsuri (de exemplu, mafenida), sulfonamidele şi trimetoprimul tind să fie absorbite rapid şi bine distribuite. După cum au observat Mandell şi Petri, sulfonamidele pot fi găsite în urină „în decurs de 30 de minute după o doză orală”.108 Sulfonamidele variază foarte mult în legarea proteinelor plasmatice; de exemplu, sulfisoxazol, 76%; sulfametoxazol, 60%; sulfametoxipiridazină, 77%; şi sulfadiazină, 38%. (Anand102 a publicat un tabel excelent care compară procentul de legare a proteinelor, solubilitatea lipidelor, timpul de înjumătăţire plasmatică şi metaboliţii N4.) Fracţia care este legată de proteine nu este activă ca antibacterian, dar pentru că legarea este reversibilă, liberă şi, prin urmare, activă, sulfonamida devine în cele din urmă disponibilă. În general, cu cât o sulfonamidă este mai solubilă în lipide, la pH fiziologic, cu atât se va lega mai mult de proteine. Fujita şi Hansch113 au descoperit că printre sulfonamide cu valori similare pKa, lipofilitatea

TABELUL 6.8 Valori pKa pentru sulfonamide utile clinic

Sulfonamidă	**pKa**
Sulfadiazină	6,5
Sulfamerazină	7.1
Sulfametazină	7.4
Sulfisoxazol	5,0

Sulfametoxazol 6.1

Grupul N1 are cel mai mare efect asupra legării proteinelor. Metaboliţii V4-acetat ai sulfonamidelor sunt mai solubili în lipide şi, prin urmare, sunt legaţi mai mult de proteine decât medicamentele iniţiale în sine (care au o grupare 4-amino liberă care scade liposolubilitatea). În mod surprinzător, metaboliţii V4-acetilaţi, deşi sunt legaţi mai puternic de proteine, sunt excretaţi mai rapid decât compuşii de bază.

În prezent, relaţia dintre legarea proteinelor plasmatice şi timpul de înjumătăţire biologică este neclară. Sunt implicaţi mulţi factori concurenţi, aşa cum se reflectă în sulfadiazină, cu un timp de înjumătăţire plasmatică de 17 ore, care este mult mai puţin legat de proteine decât sulfametoxazolul, cu un timp de înjumătăţire seric de 11 ore.102

Sulfonamidele sunt excretate în principal sub formă de amestecuri ale medicamentului de bază, M-acetaţi şi glucuronide.114 Acetaţii V4 şi glucuronidele sunt inactive. De exemplu, sulfisoxazolul este excretat în aproximativ 80% nemodificat, iar sulfametoxazolul este excretat 20% nemodificat. Sulfadimetoxina este excretată în proporţie de aproximativ 80% sub formă de glucuronid. Corelaţia dintre structura şi calea metabolismului nu a fost încă delimitată, deşi Fujita a făcut progrese.113 Vree şi colab.,114 au descris totuşi cinetica de excreţie şi valorile pKa ale V'1- şi V4-acetilsulfametoxazolului şi altor sulfonamide.

Aproximativ 45% din trimetoprim şi aproximativ 66% din sulfametoxazol se leagă parţial de proteinele plasmatice. În timp ce aproximativ 80% din trimetoprimul excretat şi metaboliţii săi sunt activi ca antibacterieni, doar 20% din sulfametoxazol şi metaboliţii săi sunt activi, cea mai mare parte a activităţii provenind de la sulfametoxazol în mare parte nemetabolizat. Sunt cunoscuţi şase metaboliţi ai trimetoprimului.115 Este probabil ca, prin urmare, combinaţiile sulfonamidă-trimetoprim care utilizează o sulfonamidă cu o concentraţie activă în urină mai mare să fie dezvoltate în viitor pentru infecţiile tractului urinar. Sulfametoxazolul şi trimetoprimul au timpi de înjumătăţire similar, aproximativ 10 până la 12 ore, dar timpul de înjumătăţire al fracţiei active a sulfametoxazolului este mai scurt, aproximativ 9 ore. funcţia, concentraţiile de sulfametoxazol şi metaboliţii săi pot creşte foarte mult în plasmă. O combinaţie fixă de sulfametoxazol şi trimetoprim nu trebuie utilizată la pacienţii cu clearance scăzut al creatininei.

Mecanisme de rezistenţă microbiană la sulfonamide

După cum sa menţionat anterior, utilizarea fără discernământ a sulfonamidelor a condus la apariţia multor tulpini de bacterii rezistente la medicamente. Rezistenţa este cel mai probabil rezultatul unei creşteri compensatorii a biosintezei PABA de către bacteriile rezistente117, deşi alte mecanisme, cum ar fi modificările puterii de legare a sulfonamidelor la enzimele căii, scăderea permeabilităţii membranei celulare şi efluxul activ al sulfonamidei pot juca un rol. De remarcat este constatarea că rezistenţa la sulfonamide poate fi transferată rapid de la o tulpină bacteriană rezistentă la una anterior sensibilă în una sau două generaţii. Această propagare a rezistenţei este cel mai probabil rezultatul conjugării factorului R, aşa cum este cazul rezistenţei la tetraciclină.

Mai multe explicaţii au fost raportate pentru a explica rezistenţa bacteriană la inhibitorul de dihidrofolat reductază trimetoprim, inclusiv rezistenţa intrinsecă la nivel enzimatic, dezvoltarea capacităţii bacteriilor de a utiliza monofosfatul de 5-deoxitimidină (dTMP) al gazdei şi conjugarea factorului R.

Activităţile sinergice ale sulfonamidelor şi inhibitorilor folic reductazei

Dacă biosinteza coenzimelor folic bacteriene (sau protozoare) este blocată în mai mult de un punct al căii, rezultatul va fi un efect antimicrobian sinergic. Acest lucru este benefic deoarece microbul nu va dezvolta rezistenţă la fel de uşor cum ar face-o cu o cale blocată individual. Abordarea sinergică este utilizată pe scară largă în terapia antibacteriană cu combinaţia de sulfametoxazol şi trimetoprim102,118-120 (Septra, Bactrim, Co-Trimoxazol) şi în terapia antimalarică cu pirimetamina plus o sulfonamidă sau chinină. Au fost investigate combinaţii suplimentare cu trimetoprim (de exemplu, cu rifampină).121,122

Toxicitate şi efecte secundare

Au fost raportate diferite probleme grave de toxicitate şi hipersensibilitate în cazul combinaţiilor de sulfonamidă şi sulfonamidtrimetoprim. Mandell şi Petri108 notează că aceste probleme apar la aproximativ 5% din toţi pacienţii. Reacţiile de hipersensibilitate includ febră, erupţii cutanate, sindrom Stevens-Johnson, erupţii cutanate, miocardită alergică, fotosensibilizare şi afecţiuni asociate. Uneori apar şi reacţii adverse hematologice, în special anemie hemolitică la persoanele cu deficienţă de glucozo-6-fosfat dehidrogenază. Alte reacţii adverse hematologice raportate includ agranulocitoza şi anemia aplastică. Cristaluria poate apărea, chiar şi cu sulfonamidele moderne, atunci când pacientul nu menţine un aport normal de lichide. Greaţa şi efectele secundare gastrointestinale asociate sunt uneori observate. Rezumate detaliate ale incidenţei efectelor secundare cu trimetoprim-sulfametoxazol au fost publicate de Wormser şi Deutsch118 şi de Gleckman şi colab.116

Relaţii structură-activitate

După cum sa menţionat anterior în acest capitol, câteva mii de sulfonamide au fost investigate ca antibacteriene (şi multe ca antimalarice). Din aceste eforturi, au fost propuse mai multe relaţii structura-activitate, aşa cum este rezumat de Anand.102 Gruparea amino anilină (V4) este foarte importantă pentru activitate deoarece orice modificare a acesteia, în afară de producerea de promedicamente, are ca rezultat o pierdere a activităţii. De exemplu, toţi metaboliţii V4-acetilaţi ai sulfonamidei sunt inactivi.

Diverse studii au arătat că forma activă a sulfonamidei este sarea ionizată V1. Astfel, deşi multe sulfonamide moderne sunt mult mai active decât sulfanilamida nesubstituită, ele sunt doar de 2 până la 6 ori mai active dacă se compară cantităţi egale de forme ionizate V1.123 Maximal

activitatea pare să fie prezentată de sulfonamide între pKa 6.6 şi 7.4.123-126 Acest lucru reflectă, parţial, nevoia unui medicament neionizat (adică, mai liposolubil) care să fie prezent la pH fiziologic pentru a putea trece prin pereţii celulelor bacteriene. (Tabelul 6.9).

Sulfametizol

4-amino-N-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2il)benzensulfonamidă; N1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfanilamidă; 5-metil-2-sulfanilamido-1,3,4-tiadiazol. Timpul de înjumătăţire plasmatică al sulfametizolului este de 2,5 ore. Acest compus este o pulbere cristalină albă solubilă 1:2000 în apă.

Sulfisoxazol

4-amino-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)benzensulfonamida; N1-(3,4-dimetil-5-izoxazolil) sulfanilamidă; 5-sul-fanilamido-3,4-dimetilizoxazol. Timpul de înjumătăţire plasmatică al sulfisoxazolului este de 6 ore. Acest compus este o pulbere cristalină albă, inodoră, uşor amară. pKa-ul său este 5,0. La pH 6, această sulfonamidă are o solubilitate în apă de 350 mg în 100 ml, iar derivatul său acetil are o solubilitate de 110 mg în 100 ml apă.

Sulfisoxazolul posedă acţiunea şi utilizările altor sulfonamide şi este utilizat pentru infecţii care implică bacterii sensibile la sulfonamide. Se pretinde că este eficient în tratamentul infecţiilor urinare Gram-negative.

Sulfisoxazol Acetil

N-[(4-Aminofenil)sulfonil]-N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)acetamidă; N-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)-N-sulfanil-lacetamidă; N1-acetil-N1-(3,4-dimetil-5-izoxazolil)sulfanilamidă. Sulfisoxazol acetil împărtăşeşte acţiunile şi utilizările compusului părinte, sulfisoxazolul. Derivatul acetil este lipsit de gust şi, prin urmare, este adecvat pentru administrare orală, în special în preparate lichide. Compusul acetil este divizat în tractul intestinal şi absorbit ca sulfisoxazol; adică este un promedicament pentru sulfisoxazol.

Sulfisoxazol Diolamină

Compus 4-amino-N-(3,5-dimetil-5-izoxazolil)benzensulfonamidă cu 2,2'-iminobis[etanol](1:1); Sarea de 2,2'-iminodietanol a N1-(3,4-dimetil-5-

izoxazolil)sulfanilamidei. Această sare este preparată prin adăugarea de suficientă dietanolamină la o soluţie de sulfisoxazol pentru a aduce pH-ul la aproximativ 7,5. Este folosit ca sare pentru a face medicamentul mai solubil în intervalul fiziologic de pH de la 6,0 la 7,5 şi este utilizat în soluţie pentru administrarea sistemică a medicamentului prin injecţie lentă intravenoasă, intramusculară sau subcutanată atunci când nivelurile sanguine suficient de ridicate nu pot fi menţinute numai prin administrare orală. De asemenea, este utilizat pentru instilarea de picături sau unguent în ochi pentru tratamentul local al infecţiilor susceptibile.

Sulfametazină

4-amino-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)benzensulfonamidă; N1-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)sulfanilamidă; 2-sulfanilamido-4,6-dimetilpirimidină. Timpul de înjumătăţire plasmatică al sulfametazinei este de 7 ore. Acest compus este similar în proprietăţi chimice cu sulfamerazina şi sulfadiazina, dar are o solubilitate mai mare în apă decât oricare dintre ele. pKa-ul său este 7,2. Deoarece este mai solubil în urina acidă decât este sulfamerazina, posibilitatea de afectare a rinichilor din cauza utilizării medicamentului este scăzută. Corpul uman pare să manipuleze medicamentul în mod imprevizibil; prin urmare, există o oarecare dezavantaj faţă de utilizarea sa în această ţară, cu excepţia terapiei combinate cu sulfa (în trisulfapirimidine, USP) şi în medicina veterinară.

Sulfacetamidă

N-[(4-Aminofenil)sulfonil]-acetamidă; N-sulfanillac-etamidă; N1-acetilsulfanilamidă. Timpul de înjumătăţire plasmatică al sulfacetamidei este de 7 ore. Acest compus este o pulbere cristalină albă, solubilă în apă (1:62,5 la 37°C) şi în alcool. Ea

este foarte solubil în apă fierbinte, iar soluţia sa de apă este acidă. Are un pKa de 5,4.

Sulfcloropiridazină

N'-(6-clor-3-pirida/inil) sulfanilamidă. Timpul de înjumătăţire plasmatică al sulfacloropiridazinei este de 8 ore.

Sulfapiridină

4-amino-N-2-piridinilbenzensulfonamidă; N1-2-piridil-sulfanilamidă. Timpul de înjumătăţire plasmatică al sulfapiridinei este de 9 ore. Acest compus este o substanţă albă, cristalină, inodoră şi fără gust. Este stabil în aer, dar se întunecă lent la expunerea la lumină. Este solubil în apă (1:3.500), în alcool (1:440) şi în acetonă (1:65) la 25°C. Este liber solubil în acizi minerali diluaţi şi soluţii apoase de hidroxid de sodiu şi potasiu. pKa este 8,4. Efectul său remarcabil în vindecarea pneumoniei a fost recunoscut pentru prima dată de Whitby; cu toate acestea, din cauza toxicităţii sale relativ ridicate, a fost înlocuit în mare parte de sulfadiazină şi sulfamerazină. Mai multe cazuri de afectare a rinichilor au rezultat din cristalele de acetilsulfapiridină depuse în rinichi. De asemenea, provoacă greaţă severă la majoritatea pacienţilor. Din cauza toxicităţii sale, este utilizat numai pentru dermatita herpetiformă.

Sulfapiridina a fost primul medicament care a avut o acţiune curativă remarcabilă asupra pneumoniei. A dat impuls studiului întregii clase de derivaţi N1 ai sulfanilamidei substituiţi heterociclic.

Sulfametoxazol

4-amino-N-(5-metil-3-izoxazolil)benzensulfonamidă; N1-(5-metil-3-izoxazolil) sulfanilamidă (Gantanol). Timpul de înjumătăţire plasmatică al sulfametoxazolului este de 11 ore.

Sulfametoxazolul este un medicament sulfonamidic strâns legat de sulfisoxazol în structură chimică şi activitate antimicrobiană. Apare sub formă de pulbere cristalină fără gust, inodor, aproape albă. Solubilitatea sulfametoxazolului în intervalul de pH de la 5,5 la 7,4 este uşor mai mică decât cea a sulfisoxazolului

 dar mai mare decât cel al sulfadiazinei, sulfamerazinei sau sulfametazinei.

După administrarea orală, sulfametoxazolul nu este absorbit la fel de complet sau la fel de rapid ca sulfisoxazolul, iar nivelul său de vârf în sânge este doar cu aproximativ 50% mai mare.

Sulfadiazina

4-amino-N-2-pirimidinil-benzensulfonamidă; N1-2-pirimidinilsulfanilamidă; 2-sulfanilamidopirimidină. Timpul de înjumătăţire plasmatică al sulfadiazinei este de 17 ore. Este o pulbere cristalină albă, inodoră, solubilă în apă în proporţie de 1:8.100 la 37°C şi 1:13.000 la 25°C, în ser uman în măsura de 1:620 la 37°C şi puţin solubilă în alcool şi acetonă. Este uşor solubil în acizi şi baze minerale diluate. pKa-ul său este 6,3.

Sulfadiazină de sodiu

Sulfadiazina solubilă este o pulbere cristalină anhidră, albă, incoloră, solubilă în apă (1:2) şi uşor solubilă în alcool. Soluţiile sale apoase sunt alcaline (pH 9-10) şi absorb dioxidul de carbon din aer, cu precipitarea sulfadiazinei. Se administrează intravenos sub formă de soluţie 5% în apă sterilă pentru pacienţii care necesită un nivel imediat ridicat al sulfonamidei în sânge.

Sulfonamide mixte

Pericolul formării de cristale în rinichi în urma administrării de sulfonamide a fost mult redus prin utilizarea sulfonamidelor mai solubile, cum ar fi sulfisoxazolul. Acest pericol poate fi diminuat şi mai mult prin administrarea de amestecuri de sulfonamide. Când mai multe sulfonamide sunt administrate împreună, acţiunea antibacteriană a amestecului este însumarea activităţii concentraţiei totale de sulfonamide prezente, dar solubilităţile sunt independente de prezenţa compuşilor similari. Astfel, prin administrarea unui amestec de sulfadiazină, sulfamerazină şi sulfacetamidă, acelaşi nivel terapeutic poate fi menţinut cu mult mai puţin pericol de cristalurie, deoarece este prezentă doar o treime din cantitatea oricărui compus. Urmează descrierile unora dintre amestecurile utilizate.

Trisulfapirimidine, suspensie orală

Suspensia orală de trisulfapirimidine conţine cantităţi egale de sulfadiazină, USP; sulfamerazină, USP; şi sulfametazină, USP, fie cu sau fără un agent pentru creşterea pH-ului urinei.

Trisulfapirimidine, tablete

Tabletele de trisulfapirimidină conţin în esenţă cantităţi egale de sulfadiazină, sulfamerazină şi sulfametazină.

Sulfadoxină şi pirimetamina

Amestecul de sulfadoxină și pirimetamina (Fansidar) este utilizat pentru tratamentul malariei cu P. falciparum la pacienții la care se suspectează rezistența la clorochină. De asemenea, este utilizat pentru profilaxia malariei pentru călătorii în zonele în care malaria rezistentă la clorochină este endemică.

Sulfonamide topice

Sulfacetamidă de sodiu

Sarea monosodica de N-sulfanilacetamidă (Sodium Sulamyd) este obținută ca monohidrat și este o pulbere cristalină albă, inodoră, amară, foarte solubilă (1:2,5) în apă. Deoarece sarea de sodiu este foarte solubilă la pH-ul fiziologic de 7,4, este potrivită în special, ca soluție, pentru aplicații topice repetate în managementul local al infecțiilor oftalmice susceptibile la terapia cu sulfonamide.

Sulfisoxazol Diolamină

Sulfisoxazol diolamina este descris cu sulfonamidele cu acțiune scurtă și intermediară și, de asemenea, este utilizat în preparate intravenoase și intramusculare.

Acest compus este deosebit de eficient împotriva Clostridium welchii în aplicare locală și a fost folosit în timpul celui de-al Doilea Război Mondial de către armata germană pentru profilaxia rănilor. Nu este eficient pe cale orală. În prezent este utilizat singur sau cu antibiotice în tratamentul rănilor infectate cu vindecare lentă.

Unii pacienți tratați pentru arsuri cu cantități mari din acest medicament au dezvoltat acidoză metabolică. Pentru a depăși acest efect advers, au fost pregătite o serie de noi săruri organice.16 Acetatul dintr-o bază de unguent sa dovedit a fi cel mai eficient.

Sulfadiazina de argint (Silvadene)

Sarea de argint a sulfadiazinei aplicată într-o bază de cremă miscibilă cu apă s-a dovedit a fi un agent antimicrobian topic eficient, în special împotriva Pseudomonas spp. Acest lucru este deosebit de important în terapia arsurilor, deoarece pseudomonadele sunt adesea responsabile pentru eșecurile terapiei. Sarea este doar puțin solubilă și nu pătrunde în peretele celular, ci acționează asupra structurii celulare externe. Studiile care utilizează argint radioactiv au arătat, în esență, nicio absorbție în fluidele corpului. Nivelurile de sulfadiazină în ser au fost de aproximativ 0,5 până la 2 mg/100 ml.

Sulfa triplă

Sulfa triplă (sulfabenzamidă, sulfacetamidă şi sulfatiazol; Femguard) este utilizată ca cremă vaginală în tratamentul vaginitei cu Haemophilus vaginalis.

Sulfonamide neabsorbabile

SULFONAMIDE TOPICE PENTRU TERAPIA ARSURILOR

Acetat de mafenid

Acetatul de 4-(aminometil)benzensulfonamidă (Sulfamylon) este un omolog al moleculei de sulfanilamidă. Nu este un adevărat compus de tip sulfanilamidă, deoarece nu este inhibat de PABA. Acţiunea sa antibacteriană implică un mecanism care diferă de cel al compuşilor adevăraţi de tip sulfanilamidă.

Se spune că acest preparat este mai uşor de utilizat decât alte tratamente standard pentru arsuri, cum ar fi aplicarea de soluţii diluate de azotat de argint proaspăt preparate sau unguent de mafenid.

Sulfonamide pentru infecţii intestinale, colită ulceroasă sau reducerea

Flora intestinală

Fiecare dintre sulfonamidele din acest grup este un promedicament, care este proiectat să fie slab absorbabil, deşi, de obicei, în practică, este absorbit puţin. Prin urmare, trebuie respectate măsurile de precauţie uzuale cu terapia cu sulfonamide. În intestinul gros, grupările ^-protectoare sunt scindate, eliberând agentul antibacterian sulfonamidic liber. Astăzi, un singur exemplu este utilizat clinic, sulfasalazina.

Sulfasalazina

Sulfametoxazol şi Trimetoprim

Acţiunea sinergică a combinaţiei acestor două medicamente este discutată anterior în acest capitol.

Sulfasalazina (acid 2-hidroxi-5[[4-[(2-piridinilamino)sulfonil] fenil]azo]benzoic sau acid 5-[p-(2-piridilsulfamoil)fenilazo] salicilic) este o pulbere galben maronie, inodora, uşor solubilă în alcool şi benzen, solubilă în apă, dar practic în eter benzen.

Sulfasalazina este descompusă în organism în acid m-aminosalicilic şi sulfapiridină. Medicamentul este excretat prin rinichi şi este detectabil colorimetric în urină, producând o culoare galben-portocalie atunci când urina este alcalină şi fără culoare când urina este acidă.

0 INHIBITORI DE DIHIDROFOLAT REDUCAZĂ

Trimetoprim

Trimetoprim (5-[(3,4,5-trimetoxifenil)metil]-2,4-pirimidindiamină sau 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibenzil)pirimidină) este strâns legat de mai multe antimalarice, dar nu are activitate antimalarică bună în sine; este, totuşi, un antibacterian puternic. Introdus iniţial în combinaţie cu sulfametoxazol, este acum disponibil ca un singur agent.

Aprobat de FDA în 1980, trimetoprimul ca agent unic este utilizat numai pentru tratamentul infecţiilor necomplicate ale tractului urinar. Argumentul pentru trimetoprim ca agent unic a fost rezumat în 1979 de Wormser şi Deutsch.118 Ei subliniază că mai multe studii care compară trimetoprim cu TMP-SMX pentru tratamentul infecţiilor cronice ale tractului urinar nu au găsit nicio diferenţă relevantă statistic între cele două cursuri de terapie. În plus, unii pacienţi nu pot lua produse sulfonamide din motivele discutate anterior în acest capitol. Îngrijorarea este că atunci când sunt utilizate ca un singur agent, bacteriile acum susceptibile la trimetoprim vor dezvolta rapid rezistenţă. Cu toate acestea, în combinaţie cu o sulfonamidă, bacteriile vor fi mai puţin probabil să facă acest lucru. Adică nu vor supravieţui suficient de mult pentru a dezvolta cu uşurinţă rezistenţă la ambele medicamente.

SULFONE

Sulfonele sunt de interes în primul rând ca agenţi antibacterieni, deşi există unele rapoarte despre utilizarea lor în tratamentul infecţiilor malariale şi rickettsiale. Sunt mai puţin eficiente decât sulfonamidele. PABA antagonizează parţial acţiunea multor sulfone, sugerând că mecanismul de acţiune este similar cu cel al sulfonamidelor. În plus, infecţiile care apar la pacienţii trataţi cu sulfone sunt rezistente încrucişate la sulfonamide. Mai multe sulfone s-au dovedit utile în tratamentul leprei, dar printre ele doar dapsona este utilizată clinic astăzi.

S-a estimat că în lume există aproximativ 11 milioane de cazuri de lepră, dintre care aproximativ 60% sunt în Asia (cu 3,5 milioane doar în India). Primele raportări de rezistenţă la dapsonă au determinat utilizarea terapiei multimedicamente cu combinaţii de dapsonă, rifampină şi clofazimină în unele zone geografice.128

Căutarea medicamentelor antileprotice a fost împiedicată de incapacitatea de a cultiva M. leprae în medii artificiale şi de lipsa animalelor de experienţă susceptibile la lepra umană. A fost raportată o metodă de izolare şi creştere a M. leprae în picioarele şoarecilor şi în armadillos, care a permis o gamă mult mai largă de cercetări. Sulfonele au fost introduse în tratamentul leprei după ce s-a constatat că glucosulfona de sodiu este eficientă în tuberculoza experimentală la cobai.

Sulfona părinte, dapsona (4,4'-sulfonildianilina), este prototipul pentru diferiţi analogi care au fost studiati pe scară largă. Patru variaţii ale acestei structuri au dat compuşi activi:

Substituţie pe ambele funcţii 4- şi 4'-amino

Monosubstituţie doar pe una dintre funcţiile amino

Substituţie nucleară pe unul dintre inelele benzenoide

Înlocuirea unuia dintre inelele fenil cu un inel heterociclic

Se crede că activitatea antibacteriană şi toxicitatea sulfonelor disubstituite sunt cauzate în principal de formarea in vivo a dapsonei. Hidroliza derivaţilor disubstituiţi la sulfona părinte are loc aparent uşor în mediul acid al stomacului, dar numai într-o măsură foarte limitată după administrarea parenterală. Se crede că derivaţii monosubstituiţi şi substituiţi nucleari acţionează ca molecule întregi.

Dapsone

Dapsona (4,4'-sulfonilbisbenzenamină; 4,4'-sulfonildianilină; p,p'-diaminodifenilsulfonă; sau DDS [Avlosulfon]) apare ca o pulbere cristalină albă, inodoră, care este foarte puţin solubilă în apă şi puţin solubilă în alcool. Compusul pur este stabil la lumină, dar urmele de impurităţi, inclusiv apa, îl fac fotosensibil şi astfel susceptibil la decolorare la lumină. Deşi nicio modificare chimică nu este detectabilă după decolorare, medicamentul trebuie protejat de lumină.

Dapsona este utilizată în tratamentul leprozei atât lepromatoase, cât şi tuberculoide. Dapsona este utilizată pe scară largă pentru toate formele de lepră, adesea în combinaţie cu clofazimină şi rifampină. Tratamentul iniţial include adesea rifampicina cu dapsonă, urmată de dapsonă în monoterapie. De asemenea, este utilizat pentru a preveni apariţia leprei multibacilare atunci când este administrat profilactic.

Dapsona este, de asemenea, medicamentul de alegere pentru dermatita herpetiformă şi este uneori utilizat cu pirimetamina pentru tratamentul malariei şi cu trimetoprim pentru PCP.

Efectele secundare grave pot include anemie hemolitică, methemoglobinemie şi efecte hepatice toxice. Efectele hemolitice pot fi pronunţate la pacienţii cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază. În timpul terapiei, toţi pacienţii necesită hemoleucograme frecvente.

Care este definiţia unui antiseptic?

Ce se întâmplă cu activitatea antimicrobiană a alcoolilor pe măsură ce lanţul de carbon devine mai ramificat?

Care este cel mai activ agent pentru tratamentul clinic al tuberculozei?

Care este funcţia dihidrofolat reductazei în bacterii?

Ce fel de legătură asociază iodul cu polivinilpirolidona în PVP-iod?

REFERINȚE

Atlas, RM: Microbiologie, Fundamente şi Aplicaţii. New York, Macmillan, 1984, p. 19.

Ehrlich, B.: Brevetul Statelor Unite 986.148.

Christiansen, A.: J. Am. Chim. Soc. 42:2402, 1920.

Atlas, RM: Microbiologie, Fundamente şi Aplicaţii. New York, Macmillan, 1984, p. 20.

Fleming, M., şi colab.: Etanol. În Hardman, JG, Limbird, LE şi Gilman, AG (eds.). Baza farmacologică a terapiei a lui Goodman şi Gilman. New York, McGraw-Hill, 2001.

DuMez, AG: J. Am. Farmacia. conf. univ. 28:416, 1939.

Gilbert, GL: Apl. Microbiol. 12:496, 1964.

Leech, PN: J. Am. Med. conf. univ. 109:1531, 1937.

Miner, NA, şi colab.: Am. J. Pharm. 34:376, 1977.

Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente: hexaclorofen şi nou-născuţi. Buletin, decembrie 1971.

Vasarenesh, A.: Arh. Dermatol. 98:183, 1968.

Gershenfeld, L.: Milk Food Technol. 18:233, 1955.

Domagk, G.: Dtsch. Med. Wochenschr. 61:250, 1935.

Rose, FL şi Swain, GJ: J. Chem. Soc. 442, 1956.

Massey, AG: Elementele grupului principal. Chichester, Anglia, Ellis Horwood Ltd., 1990, p. 160.

Garrett, ER şi Woods, OR: J. Am. Farmacia. conf. univ. (Sci. Ed.) 42: 736, 1953.

Rippon, JW: În Burrows, W. (ed.). Manual de microbiologie. Philadelphia, WB Saunders, 1973, p. 683.

Friedman, L., et al.: J. Invest. Dermatol. 35:3-5, 1960.

Rippon, JW: În Burrows, W. (ed.). Manual de microbiologie. Philadelphia, WB Saunders, 1973, p. 721.

Rippon, JW: În Burrows, W. (ed.). Manual de microbiologie. Philadelphia, WB Saunders, 1973, p. 734.

Goldman, RC şi Klein, LL: Annu. Rep. Med. Chim. 29:155, 1994.

Ajello, L.: Science 123:876, 1956.

Ajello, L.: Mycopathologia 17:315, 1962.

Rebell, G. şi Taplin, D.: Dermatophytes. Miami, University of Miami Press, 1970.

Rieth, H.: Arzneim. Forsch. 31:1309, 1981.

Polak, A. şi Scholer, HJ: Chemotherapy 21:113, 1975.

Baginski, M., Resat, H. şi McCammon, JA: Mol. Pharmacol. 52:560, 1997.

Baginski, M., Gariboldi, P., Bruni, P., şi colab.: Biophys. Chim. 65:91, 1997.

Gold, W., et al.: Antibiotics Annual 1955-1956. New York, Enciclopedia medicală, 1956.

Mechlinski, W., şi colab.: Tetrahedron Lett. 3873, 1970.

Graybill, JR: Ann. Intern. Med. 124:921, 1986.

Ianknegkt, R., şi colab.: Clin. Farmacokineta. 23:279, 1992.

Hazen, EL şi Brown, R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76:93, 1951.

Pandey, RC şi Rinehart, KL: J. Antibiot. 29:1035, 1976.

Lencelin, JM, şi colab.: Tetrahedron Lett. 29:2827, 1988.

Struyk, AP, Hoette, I., Orost, G., şi colab.: Antibiot. Ann. 878, 1957-1958.

Brik, H., şi colab.: Nystatin. În Florey, K. (ed.). Profiluri analitice ale substanţelor medicamentoase, voi. 10. New York, Academic Press, 1981, p. 513.

Oxford, AE, şi colab.: Biochem. J. 33:240, 1939.

Grove, JF, şi colab.: J. Chem. Soc. 3977, 1952.

Sloboda, RD, Van Blaricom, G., Creasey, WA, et al.: Biochem. Biophys. Res. comun. 105:882, 1982.

Stutz, A. şi Petranyi, G.: J. Med. Chim. 27:1539, 1984.

Ryder, NS: Antimicrobian. Agenti Chemother. 27:252, 1985.

Petranyi, G., şi colab.: Science 224:1239, 1984.

Gupta, MP, şi colab.: J. Vet. Med. Mycol. 29:45, 1991.

Thomas, AH: Antimicrobian. Chemother. 17:269, 1986.

Hitchcock, CA: Biochem. Soc. Trans. 19:782, 1991.

Pont, A., şi colab.: Arch. Intern. Med. 144:2150, 1984.

Vanden Bossche, H.: Drug Dev. Res. 8:287, 1986.

Rotstein, DM, Kertesz, DJ, Walker, KAM şi colab.: J. Med. Chim. 35:2818, 1992.

Dickinson, RP, şi colab.: Med. Chim. Lett. 6:2031, 1996.

DeBono, M., şi colab.: J. Med. Chim. 38:3271, 1995.

Schwartz, RE, Masurekar, PS şi White, RF: Clin. Dermatol. 7:375, 1993.

Balkovec, JM: Annu. Rep. Med. Chim. 33:175, 1998.

Jao, E.: Tetrahedron Lett. 37:5661, 1996.

Nagiec, MM, Nagiec, EE, şi colab.: J. Biol. Chim. 272:9809, 1997.

Shen, LL, Mitscher, LA, Sharma, PN, şi colab.: Biochemistry 28: 3886, 1989.

Sreedharan, S., şi colab.: J. Bacteriol. 172:7260, 1990.

Yoshida, H., şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 35:1647, 1991.

Yoshida, H., şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 34:1273, 1990.

Bazile, S., et al.: Antimicrob. Agenti Chemother. 36:2622, 1992.

Domagala, JM: J. Antimicrob. Chemother. 33:685, 1994.

Ross, DL, şi Riley, CM: J. Pharm. Biomed. Anal. 12:1325, 1994.

Lee, DS, şi colab.: J. Pharm. Biomed. Anal. 12:157, 1994.

Mitscher, LA, şi colab.: J. Med. Chim. 30:2283, 1987.

Bloom, BR şi Murray, CJL: Science 257:1055, 1992.

Winder, FG, şi Collins, PB: J. Gen. Microbiol. 63:41, 1970.

Quomard, A., Lacove, C. şi LanPelle, G.: Antimicrob. Agenti Chemother. 35:1035, 1991.

Youatt, J. şi Tham, SH: Am. Rev. Respir. Dis. 100:25, 1969.

Johnsson, K. şi Schultz, PG: J. Am. Chim. Soc. 116:7425, 1994.

Zhang, Y., şi colab.: Nature 358:591, 1992.

Dessen, A., şi colab.: Science 267:1638, 1995.

Banerjee, A., şi colab.: Science 263:227, 1994.

Boxenbaum, HG, şi Riegelman, S.: J. Pharm. Sci. 63:1191, 1974.

Heifets, LB, Flory, MA şi Lindholm-Levy, PJ: Antimicrob. Agenti Chemother. 33:1252, 1989.

Rinehart, KL: Acc. Chim. Res. 5:57, 1972.

Hartmann, GR, şi colab.: Angew. Chim. Int. Ed. Engl. 24:1009, 1985.

Katz, E. şi Moss, B.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 66:677, 1970.

Werli, W.: Rev. Infect. Dis. 5S:407, 1983.

Gallo, GG şi Radaelli, P.: Rifampin. În Florey, K. (ed.). Profiluri analitice ale substanţelor medicamentoase. New York, Academic Press, 1976.

Kuehl, FA, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 77:2344, 1955.

Hildy, PH, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 77:2345, 1955.

Stammer, CH, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 77:2346, 1955.

Smart, J., şi colab.: Experientia 13:291, 1957.

Neuhaus, FC şi Lynch, JL: Biochemistry 3:471, 1964.

Rando, RR: Biochim. Pharmacol. 24:1153, 1975.

Herr, EB, Pittenger, GE şi Higgens, CE: Indiana Acad. Sci. 69:134, 1960.

Bycroft, BW, şi colab.: Nature 231:301, 1971.

Nomoto, S., şi colab.: J. Antibiot. 30:955, 1977.

Knight, RC, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 27:2089, 1978.

Metcalf, BW, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 100:2551, 1978.

Prichard, RK: Nature 228:684, 1970.

Friedman, PA şi Platzer, EG: Biochim. Biophys. Acta 544: 605, 1978.

Pica-Mattoccia, L. şi Cioli, D.: Am. J. Trop. Med. Hyg. 34:112, 1985.

Burg, RW, şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 15:361, 1979.

Campbell, WC: Science 221:823, 1983.

Albers-Schonberg, G., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 103:4216, 1981.

Springer, JP, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 103:4221, 1981.

Aziz, MA, şi colab.: Lancet 2:171, 1982.

Orkin, M. şi Maibach, HI: N. Engl. J. Med. 298:496, 1978.

Domagk, G.: Dtsch. Med. Wochenschr. 61:250, 1935.

Baumler, E.: În căutarea glonțului magic. Londra, Tamisa şi Hudson, 1965.

Anand, N.: Sulfonamide şi sulfone. În Wolff, ME (ed.). Burger's Medicinal Chemistry, voi. 2, ed. a 5-a. New York, Wiley-Interscience, 1996, Cap. 33.

Foerster, J.: Z. Haut. Geschlechtskr. 45:459, 1933.

Trefouel, J., et al.: CR Seances Soc. Biol. 120:756, 1935.

Fuller, AT: Lancet 1:194, 1937.

Northey, EH: Sulfonamidele şi compuşii aliaţi. ACS Monogr. Ser. Washington, DC, Societatea Americană de Chimie, 1948.

MacDonald, L. şi Kazanijan, P.: Formulary 31:470, 1996.

Petri, WA: Agenţi antimicrobieni: sulfonamide, trimetoprimsulfametoxazol, chinolone şi agenţi pentru infecţiile tractului urinar. În Gilman, AG, et al. (eds.). Baza farmacologică a terapiei, ed. a 9-a. New York, Macmillan, 1996.

Jawetz, E.: Principiile acţiunii medicamentelor antimicrobiene. În Katzung, BG (ed.). Farmacologie de bază şi clinică, ed. a VI-a. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995.

Med. Lett. 30:33, 1988.

FDA Drug Bulletin, Departamentul de Sănătate, Educaţie şi Bunăstare al SUA, Administraţia pentru Alimente şi Medicamente, februarie 1980.

Med. Lett. 29:53, 1987.

Fujita, T. şi Hansch, C.: J. Med. Chim. 10:991, 1967.

Vree, TB, et al.: Clin. Farmacokineta. 4:310, 1979.

Hansen, I.: Antibiot. Chemother. 25:217, 1978.

Gleckman, R., şi colab.: Am. J. Hosp. Farmacia. 36:893, 1979.

Bushby, SR şi Hitchings, GH: Br. J. Pharmacol. Chemother. 33:72, 1968.

Wormser, GP şi Deutsch, GT: Ann. Intern. Med. 91:420, 1979.

Palminteri, R. şi Sassella, D.: Chemotherapy 25:181, 1979.

Harvey, RJ: J. Antimicrob. Chemother. 4:315, 1978.

Letters of Burchall, JJ, Then, R., and Poe, M.: Science 197:1300-1301, 1977.

Werlin, SL şi Grand, RJ: J. Pediatr. 92:450, 1978.

Fox, CL şi Ross, HM: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 50:142, 1942.

Yamazaki, M., şi colab.: Chem. Farmacia. Taur. (Tokio) 18:702, 1970.

Bell, PH şi Roblin, RO: J. Am. Chim. Soc. 64:2905, 1942.

Cowles, PB: Yale J. Biol. Med. 14:599, 1942.

Brueckner, AH: J. Biol. Med. 15:813, 1943.

Shepard, CC: N. Engl. J. Med. 307:1640, 1982.

LECTURĂ SELECTATĂ

Bloom, BR (ed.): Tuberculoză. Washington, DC, Societatea Americană pentru Microbiology Press, 1994.

Chu, DT şi Fernandes, PB: Evoluţii recente în domeniul agenţilor antibacterieni chinolone. În Testa, B. (ed.). Advances in Drug Research, voi. 21. New York, Academic Press, 1991.

Como, JA şi Dismukes, WE: Azoli orali ca chimioterapie antifungică sistemică. N. Engl. J. Med. 330:263, 1994.

Despommier, DD şi Karapelou, JW: Cicluri de viaţă parazitare. New York, Springer-Verlag, 1987.

Goldsmith, RS şi Heyneman, D. (eds.): Medicina tropicală şi parazitologie. New York, Appleton & Lange, 1989.

Hastings, RC şi Franzblau, SG: Chimioterapia leprei. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 28:231, 1988.

Hooper, DC, şi Wolfson, JS (eds.): Quinolone Antimicrobial Agents, ed. a 2-a. Washington, DC, Societatea Americană pentru Microbiology Press, 1993.

Houston, S. şi Fanning, A.: Tratamentul actual şi potenţial al tuberculozei. Drugs 48:689, 1994.

Jernigan, JA şi Pearson, RD: agenţi antiparazitari. În Mandell GL, Bennett JE şi Dolin R. (eds.). Principiile şi practica bolilor infecţioase, voi. 1, ed. a 4-a. New York, Churchill-Livingstone, 1995.

Kreier, JB şi Baker, JR (eds.): Parazitic Protozoa, a 2-a ed. San Diego, Academic Press, 1991.

Reed, S.: Amebiasis: o actualizare. Clin. Infecta. Dis. 14:385, 1992.

Singh, SK şi Sherma, S.: Starea actuală a cercetării medicale în boala helminţilor. Med. Res. Rev. 11:581, 1991.

Wang, CC: Mecanisme moleculare şi abordări terapeutice pentru tratamentul tripanosomiazei africane. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 35:93, 1995.

Yamaguchi, H., Kobazaski, GS şi Takahashi, H. (eds.): Recent Advances in Antifungal Chemotherapy. New York, Marcel Dekker, 1992.

CAPITOLUL 7

Antimalaricele

JOAN H. BLOC

Malaria, una dintre cele mai răspândite boli, este cauzată de un parazit Plasmodium şi este transmisă oamenilor de ţânţarul Anopheles. Infectează câteva sute de milioane de oameni în fiecare an, duce la câteva milioane de decese anual şi este o boală complexă de tratat. Agentul cauzal este un grup de protozoare parazite din genul Plasmodium transmis de femela ţânţar Anopheles. Tratamentul său iniţial a fost chinina, care a devenit molecula prototip pentru prima generaţie de medicamente antimalarice sintetice. Ţinta pentru tratamentul medicamentos şi profilaxia este parazitul, iar fiecare progres în tratamentul medicamentos al acestei boli a dus la dezvoltarea rezistenţei parazitului. Una dintre cele mai eficiente prevenire este controlul populaţiei de ţânţari care este vectorul care transportă parazitul la om. Sistemul imunitar uman răspunde la parazit, dar dezvoltarea unui vaccin eficient a fost o provocare. Secvenţierea genomului plasmodiului oferă informaţii care pot duce la alte abordări pentru prevenirea şi tratarea acestei boli debilitante.

Istorie

Numele malariei este derivat din „mala aria" sau aer prost şi a fost numit ague, febră intermitentă, febră de mlaştină şi febră.1,2 Numele se bazează pe cunoştinţele timpurii că malaria era asociată cu mlaştini şi zone prost drenate. Utilizarea chininei pentru tratarea malariei este cunoscută încă din secolul al XVII-lea. Deşi malaria este o boală străveche, creşterea ei pare să coincidă cu apariţia agriculturii în urmă cu aproximativ 20.000 de ani. Defrişarea terenului a oferit zone pentru iazuri care conţineau apă plată. Tantarii Anopheles gambiae folosesc apa plata care sta in iazuri si containere pentru a se reproduce. Adunarea oamenilor în comunităţile agricole a asigurat concentrarea necesară de oameni pentru a forma un rezervor de gazde pentru parazit şi „hrană" pentru ţânţarii care se reproduc în iazuri.3-6.

Dovada că ţânţarul Anopheles este purtător al protozoarelor cauzatoare a fost obţinută de Dr. Ronald Ross, care a fost recunoscut în 1902 prin primirea Premiului Nobel pentru Medicină. Într-un scenariu oarecum similar cu cel în care era necesară dovada definitivă că febra galbenă a fost transmisă de ţânţarul Aedes aegypti, dr. Ross a susţinut cu tărie că malaria a fost transmisă de un vector insectă şi a demonstrat în cele din urmă că parazitul a fost transportat în stomac şi glandele salivare ale ţânţarului Anopheles. Ultima descoperire a fost importantă deoarece a ajutat la rezolvarea disputei dacă malaria a fost răspândită prin muşcătura ţânţarului sau prin apă potabilă care conţinea ouă şi larve de ţânţar.7 Impactul malariei asupra speciei umane continuă să fie devastator. Rolul bolilor precum

variola, ciuma, febra galbenă şi poliomielita asupra istoriei umane este fascinant, dar, din fericire, este în mare parte istoric. Deşi variola a fost eliminată, ultimele trei boli reapar, dar cazurile sunt izolate. Ciuma este tratată eficient cu antibiotice şi există vaccinuri pentru febra galbenă şi poliomielita.

Există trei modalităţi potenţiale de a controla malaria: eliminarea vectorului, terapia medicamentoasă şi vaccinarea. Eliminarea vectorului este cea mai simplă şi cea mai rentabilă. Terapia medicamentosă are aceleaşi provocări ca şi cele cu dezvoltarea antibioticelor, rezistenţa la medicament. Actualele medicamente antimalarice, deşi rezonabil de eficiente, au şi reacţii adverse semnificative, iar rezistenţa este în creştere. Până acum, nu a fost dezvoltat niciun vaccin eficient care să fie eficient in vivo, dar acest lucru se poate schimba din cauza unei mai bune înţelegeri a modului în care sistemul imunitar uman interacţionează cu parazitul. Parazitul malariei provoacă un răspuns imun, aşa cum demonstrează faptul că copiii cu o expunere iniţială au mai multe şanse de a muri decât adulţii care au atacuri recurente.

Deoarece malaria a fost eliminată din America de Nord, Europa şi părţi ale Asiei, aceasta devine o problemă potenţială atunci când cetăţenii dintr-o zonă fără malarie călătoresc într-o zonă în care malaria este endemică. Este obişnuit ca aceşti călători care merg în zonele în care malaria este endemică să primească reţete pentru medicamente antimalarice şi să le utilizeze profilactic.8 De multe ori, cetăţenii ţărilor fără malarie care se întorc din zonele în care malaria este endemică, plus cetăţenii acestor din urmă ţări care vin în ţările fără malarie vor fi contractat malarie şi vor avea nevoie de câteva luni după întoarcerea medicamentelor antimalarice. De asemenea, vor exista restricţii asupra capacităţii lor de a fi donatori de sânge. Cele mai multe prescripţii pentru medicamente antimalarice din America de Nord sunt indicate pentru profilaxia călătorilor care merg şi vin din zonele lumii în care malaria este endemică.

Malarie

Malaria este cauzată de patru specii ale protozoarelor cu o singură celulă din genul Plasmodium. Sunt:

Plasmodium falciparum: Se estimează că această specie cauzează aproximativ 50% din totalul malariei. Determină cea mai gravă formă a bolii şi, pentru că pacienţii se simt rău între atacurile acute, formă debilitantă a bolii. Unul dintre motivele pentru care lasă pacientul atât de slab este că infectează până la 65% din eritrocitele pacientului.

Plasmodium vivax: Această specie este a doua cea mai comună specie, cauzând aproximativ 40% din toate cazurile de malarie. Poate fi foarte cronică în recidivă deoarece poate reinfecta celulele hepatice.

Plasmodium malariae: Deşi cauzează doar 10% din toate cazurile de malarie, recăderile sunt foarte frecvente.

Plasmodium ovale: Această specie este cel mai puţin comună.

Figura 7.1 prezintă paşii parazitului pe măsură ce este injectat în victimă şi unde terapia medicamentoasă ar putea fi eficientă. Ţânţarul stochează forma sporozoită a protozoarelor în glandele sale salivare. La muşcarea pacientului, sporozoiţii sunt injectaţi în sângele pacientului. În mod ideal, acesta ar fi un loc bun pentru intervenţie înainte ca parazitul să poată infecta ficatul sau eritrocitul. În cazul terapiei medicamentoase, persoanele care trăiesc în zone endemice cu malarie (şi vectorul ţânţarilor) ar trebui să ia medicamentul în mod constant. Deşi acest lucru ar fi plauzibil pentru persoanele care locuiesc temporar în aceste zone, nu este practic pentru rezidenţii permanenţi. Este adevărat că medicamentele antimalarice ar putea fi formulate în forme de dozare depozit implantate, dar acestea sunt scumpe şi de multe ori necesită personal medical calificat pentru a implanta medicamentul.

În câteva minute după ce au fost injectaţi în sângele pacientului, sporozoiţii încep să pătrundă în hepatocite, unde devin schizonţi primari şi apoi merozoiţi. În acest moment, nu există simptome. În funcţie de specia Plasmodium, merozoiţii fie rup hepatocitele infectate şi intră în circulaţia sistemică, fie infectează alte celule hepatice. Ultimul proces este observat cu P. vivax, P. malariae şi P. ovale, dar nu cu P. falciparum şi produce schizonti secundari.

Această infecţie secundară a ficatului poate fi foarte dăunătoare şi este unul dintre locurile pentru o posibilă intervenţie medicamentoasă. Uciderea schizoţilor secundari ar realiza două lucruri, ar proteja ficatul de alte leziuni şi ar elimina un rezervor de schizoţi care se pot transforma în merozoiţi şi pot intra în circulaţia sistemică. Trebuie remarcat faptul că, după cum

Capitolul 7 # Antimalaricele 243 protozoarele se modifică de la sporozoit la schizont la merozoiţi, caracterul său imunologic se modifică. Determinarea genomului Plasmodium a arătat că fiecare formă a parazitului produce un set diferit de proteine. În acelaşi timp, odată ce merozoiţii au părăsit hepatocitul şi sunt în circulaţie sistemică, aceştia sunt susceptibili de atac de către sistemul imunitar al pacientului cu condiţia ca acesta să fi „învăţat" să recunoască parazitul. Prin urmare, un alt loc pentru dezvoltarea vaccinului este stadiul de merozoit. În funcţie de specia Plasmodium, un vaccin cu merozoit poate oferi sau nu multă protecţie ficatului, dar ar putea reduce infecţia ulterioară a eritrocitelor.

Merozoiţii din circulaţia sistemică infectează acum eritrocitele pacientului, unde locuiesc timp de 3 până la 4 zile înainte de a se reproduce. Etapa de reproducere în eritrocit poate produce fie mai mulţi merozoiţi, fie o altă formă numită gametocite. Acesta din urmă are proprietăţi imunologice diferite faţă de celelalte forme. Oricum, merozoiţii sau gametocitele nou formaţi au izbucnit din eritrocitele infectate. Noii merozoiţi infectează eritrocite suplimentare şi continuă ciclul de reproducere, izbucnind din eritrocite şi infectând mai multe eritrocite. Resturile din eritrocitele distruse sunt una dintre cauzele febrei severe şi frisoanelor. De asemenea, sistemul imunitar al pacientului va răspunde cu expunerea repetată la parazit, iar acest lucru va contribui la disconfortul pacientului.

Conversia merozoiţilor are ca rezultat gametocite masculine şi feminine. După ce intră în ţânţar, se „împerechează”, producând zigoţi în stomacul ţânţarului. Acestea din urmă se află în oochisturile endoteliului stomacal ale ţânţarului. În cele din urmă, ei migrează ca sporozoiţi către glanda salivară a ţânţarului, unde ciclul începe din nou când ţânţarul muşcă un

FEMEI ANOPHELES TÂNTAR OM

Figura 7.1 • Stadiile parazitului care provoacă malaria după injectarea în victimă. Vezi discuţia din text. indică locul acţiunii medicamentului antimalaric la om.

uman. Reţineţi că, de fapt, există două rezervoare sau vectori pentru parazit: ţânţarul care infectează oamenii şi oamenii care infectează ţânţarii. În concordanţă cu acesta din urmă, au existat unele încercări de a dezvolta agenţi profilactici care ar fi în sângele ingerat de ţânţar. Aceste medicamente ar opri dezvoltarea ulterioară a parazitului la ţânţar, împiedicând insecta să fie purtătoare.

GENOMUL PLASMODIUM

Decodificarea genomului parazitului are cel puţin două beneficii. Una este de a găsi o proteină sau o reacţie biochimică care este unică pentru speciile de Plasmodium, astfel încât să poată fi proiectat un medicament care este toxic selectiv pentru protozoar. Un al doilea obiectiv este de a înţelege modificările genetice care duc la rezistenţa la medicamente. Unul dintre principalele motive pentru creşterea malariei de la sfârşitul anilor 1990 este dezvoltarea rezistenţei la clorochină, un antimalaric care a fost utilizat pe scară largă împotriva P. falciparum. Această rezistenţă este acuzată de creşterea ratei mortalităţii în Africa şi de reapariţia malariei.

Genomul P. falciparum este format din cele 30 de milioane de perechi de baze, formând 5.000 până la 6.000 de gene. Este bogat în adenină (A)-timină (T) în proporţie de aproape 80%, ceea ce face dificilă măsurarea perechilor de baze pe cei 14 cromozomi ai paraziţilor.9,10 (În contrast, genomul uman este de aproximativ 59% AT.) Concentraţia mare de AT a făcut ca determinarea genomului Plasmodium să fie dificil de secvenţial deoarece (a) era mai dificilă secvenţarea acidului nucleic (ADN) crobozomic. catenele în segmente distincte mai mici care fac mai uşoară secvenţarea nucleotidelor şi apoi reasamblarea lor în cromozom; şi (b) software-ul computerului ar eşua şi a trebuit să fie modificat.11 Deoarece P. vivax este dificil de propagat în laborator, obţinerea genomului său a fost o provocare. Se pare că, deşi seamănă cu genomul lui P.falciparum, posedă noi familii de gene şi potenţiale căi alternative de invazie nerecunoscute anterior.12

Mutaţii umane care protejează împotriva malariei

Există cel puţin şase mutaţii la specia umană care oferă protecţie împotriva malariei. Acestea predomină în populaţiile care au trăit istoric şi continuă să trăiască în zone endemice cu malarie. Cele şase mutaţii sunt boala falciformă (fostă anemie secerată), deficitul de glucoză-6-fosfat dehidrogenază, hemoglobina C, diverse talasemii, producţia crescută de oxid nitric (NO) şi deficitul de piruvat kinazei. Secera poate fi fatală la homozigoţi, deşi tratamentul s-a îmbunătăţit mult. Heterozigoţii sunt de obicei asimptomatici şi prezintă o scădere cu 90% a şanselor de a muri din cauza P. falciparum.13 Homozigoţii cu hemoglobină C sunt de obicei asimptomatici. icter atunci când pacientul ia anumite medicamente sau este expus la unele infecţii virale. În mod ironic, unele dintre medicamentele antimalarice trebuie utilizate cu prudenţă la pacienţii cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază eritrocitară pentru a minimiza riscul de anemie hemolitică. Nivelurile crescute de glutation oxidat din eritrocit care sunt deficitare în această enzimă pot împiedica parazitul să se maturizeze în eritrocit. Semnificaţia talasemiei variază în funcţie de tipul de anemie şi dacă pacientul este sau nu homozigot sau heterozigot. Cea mai recentă mutaţie identificată este deficitul de piruvat kinazei. Deoarece eritrocitele nu au mitocondrii, această enzimă este cheia formării de adenozin trifosfat (ATP) din fosfoenolpiruvat.15 Aceste mutaţii produc un eritrocit astfel încât parazitul are dificultăţi de reproducere.

O altă mutaţie este capacitatea anumitor populaţii de a-şi creşte producţia de NO. Locul se află în regiunea promotor a genei pentru oxid nitric sintetaza 2 care generează NO din arginină şi implică o mutaţie în care citozina este înlocuită cu timină. Rezultatul este niveluri mai mari de NO circulant. Din punct de vedere mecanic, nu se cunoaşte modul în care creşterea NO oferă această protecţie, deoarece pare să nu existe o diferenţă semnificativă între nivelurile sanguine ale parazitului la indivizii cu mutaţie în comparaţie cu cei cu NO sintaza „normală”. Protecţia poate fi de la complicaţiile observate cu malarie, dând timp sistemului imunitar al pacientului să răspundă la parazit.16

Controlând vectorul, ţânţarul Anopheles

Ţânţarul Anopheles s-a adaptat foarte bine la habitatele umane. După cum s-a subliniat deja, are nevoie de apă plată pentru a-şi depune ouăle, pentru a aştepta ca acestea să clocească şi apoi să lase larvele, care se hrănesc cu organisme microscopice din apa plată, să se maturizeze. Apa plată tranzitorie este ideală, deoarece probabil că nu va conţine prădători care se vor hrăni cu ouă şi larve. În general, ţânţarii au nevoie de 1 până la 2 săptămâni pentru a se transforma în insecte mature. Acesta este de obicei suficient timp înainte ca prădătorii să înceapă să populeze apa liniştită.

În prezent, există două moduri de a controla purtătorul de ţânţari. Unul este de a preveni contactul dintre oameni şi insectă. Deoarece ţânţarul Anopheles este un hrănitor nocturn, este mai uşor de controlat în comparaţie cu ţânţarul Aedes aegypti, care este un hrănitor de zi şi poartă atât dengue, cât şi febră galbenă. Punerea paravanelor la ferestre şi utilizarea plaselor de ţânţari în dormitoare sunt foarte eficiente. Acesta din urmă, atunci când este impregnat cu insecticid, s-a dovedit foarte eficient.17 Oricât de simplă ar părea folosirea plaselor tratate, ele produc o provocare logistică. S-a estimat că în 2007, 130 până la 264 de

milioane de plase tratate sunt necesare pentru a atinge o acoperire de 80% pentru 133 de milioane de copii sub 5 ani şi pentru femeile însărcinate care trăiesc în 123 de milioane de gospodării în zonele cu risc din Africa.18

În al doilea rând, eliminarea ţânţarului Anopheles, de obicei prin aplicarea de insecticid şi distrugerea zonelor sale de reproducere, sunt cele mai eficiente modalităţi de a elimina (spre deosebire de controlul) malaria. Zonele care au avut succes în eliminarea ţânţarilor infectaţi includ America de Nord, Europa şi Rusia. Pentru a face acest lucru, femela adultă de ţânţar trebuie ucisă, iar zonele de reproducere (apa plată) trebuie drenate. Unul dintre cele mai eficiente insecticide a fost diclorodifeniltricloretanul (DDT). Dr. Paul Muller a primit Premiul Nobel pentru Medicină în 1948 pentru că a descoperit că DDT-ul ucide ţânţarul Anopheles purtător de malarie. DDT-ul durează foarte mult şi, din păcate, se acumulează în mediu. Deşi a fi de lungă durată este benefic din punctul de vedere al combaterii ţânţarilor, înseamnă, de asemenea, că aceste insecticide intră în lanţul trofic şi pot afecta atât animalele, inclusiv păsările, cât şi oamenii. Într-adevăr, utilizarea DDT-ului a fost interzisă în majoritatea ţărilor dezvoltate economic. Din păcate, zonele lumii în care malaria este endemică sunt sărace din punct de vedere economic şi nu îşi pot permite (a) noile insecticide care trebuie reaplicate pentru că se degradează, (b) finanţează şi întreţin infrastructura pentru a elimina zonele de reproducere şi (c) oferă facilităţi medicale, personal şi medicamente pentru a-şi trata cetăţenii.

SĂRĂCIA ŞI MALARIA

În general, malaria este endemică în zonele lumii în care sărăcia este răspândită. Nu există infrastructura care să elimine iazurile de reproducere a ţânţarilor, să furnizeze insecticide pentru a ucide ţânţarul şi ecrane pentru a separa populaţia de ţânţari şi să furnizeze medicamentele necesare pentru tratarea bolii. Pe lângă tratamentul farmacologic, nutriţia adecvată este importantă pentru a supravieţui unui atac de malarie. Pacientul trebuie să înlocuiască eritrocitele distruse şi, în funcţie de specia de Plasmodium, hepatocitele. Acest lucru necesită calorii dintr-o dietă de înaltă calitate, care oferă nutrienţi esenţiali, inclusiv aminoacizi, lipide şi oligominerale. Raportul 2008 al Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (vezi Citirea selectată) a punctat ţările pe baza stilului de viaţă al populaţiei şi a disponibilităţii resurselor. Lipsa hranei adecvate este una dintre aceste resurse. Cu alte cuvinte, la fel cum patologia malariei este complexă, la fel este şi controlul şi tratamentul acesteia.

Dezvoltarea vaccinurilor

Natura complexă a parazitului şi interacţiunile sale cu globulele roşii umane oferă un număr mare de situsuri antigenice pentru sistemul imunitar.19 Un răspuns al celulelor T care include atât celulele T CD4+ cât şi CD8+ şi producţia de interferon şi inducţia de oxid nitric sintaza este o dovadă suplimentară că sistemul imunitar uman detectează parazitul şi răspunde în consecinţă. vivax, cele două specii responsabile de 90% din cazurile de malarie.

În prezent, vaccinul RTS,S/AS01E este promiţător (vezi Lectura selectată în Referinţe de la sfârşitul capitolului). Conţine proteine de suprafaţă din stadiul de sporozoit, adică este conceput pentru ca sistemul imunitar să oprească parazitul pe măsură ce intră în sângele pacientului de la ţânţar şi înainte ca parazitul să ajungă în ficat, unde se maturizează şi se înmulţeşte.

Dezvoltarea medicamentelor antimalarice

Noi medicamente antimalarice trebuie dezvoltate în mod constant deoarece protozoarele dezvoltă rezistenţă prin diferite mecanisme (vezi discuţia despre mecanisme cu diferitele medicamente) şi există o mare varietate de reacţii adverse. Combinaţia dintre costul medicamentelor şi reacţiile lor adverse poate face dificilă respectarea pacientului. Deoarece există patru specii diferite de protozoare care cauzează malarie, niciun medicament antimalaric nu este eficient împotriva tuturor celor patru specii. Există o nevoie extraordinară de agenţi antimalarici eficienţi.

0 STIMULAREA CERCETĂRII ANTIMALARIENE PRIN RĂZBOI

Din 1941 până în 1946 (Al Doilea Război Mondial), mai mult de 15.000 de substanţe au fost sintetizate şi analizate ca posibili agenţi antimalarici de către Statele Unite, Australia şi Marea Britanie. Activitatea a crescut din nou în timpul războiului din Vietnam, în special din cauza problemei tot mai mari de rezistenţă la antimalaricele utilizate în mod obişnuit. În deceniul 1968-1978, peste 250.000 de compuşi au fost investigaţi ca parte a unui program de căutare al Armatei SUA.21 Finanţarea Departamentului de Apărare a acestei cercetări a continuat.

Medicamente utilizate pentru prevenirea şi tratarea malariei

Există patru locuri posibile (Fig. 7.1) pentru terapia medicamentoasă în acest stadiu al bolii.

Omorâţi sporozoiţii injectaţi de ţânţar şi/sau împiedicaţi sporozoiţii să intre în ficat.

Omorâţi schizoţii care locuiesc în hepatocite şi/sau împiedicaţi-i să devină merozoiţi.

Ucideţi merozoiţii din sânge şi/sau împiedicaţi-i să se dezvolte în gametocite.

Ucide gametocitele înainte ca acestea să intre în ţânţar şi să se reproducă în zigoţi. Unii au susţinut că accentul în acest stadiu ar trebui să fie pe gametocitele masculine. Acest lucru ar bloca gametocitele feminine de la împerechere.

Medicamentele antimalarice (Tabelul 7.1) sunt exemple bune de agenţi antiinfecţioşi cu toxicitate selectivă slabă. Comparaţi-le cu antibioticele (Capitolul 8). Tetraciclinele, cloramfenicolul şi aminoglicozidele acţionează împotriva ribozomilor bacterieni, dar nu a mamiferelor. Penicilinele şi ciclosporinele inhibă reticularea peretelui celular bacterian, iar mamiferele au membrane celulare, nu pereţi celulari. Flurochinolonele inhibă giraza bacteriană, dar nu topoizomerazele de la mamifere. Biochimia genului Plasmodium este similară cu cea a mamiferelor, ceea ce face dificilă proiectarea de medicamente care să nu

afecteze negativ pacientul. Unele au indicaţii dincolo de cea de tratare şi prevenire a malariei. Aproape toate medicamentele antimalarice utilizate în prezent se bazează pe molecule prototipice izolate din plante (vezi Citirea selectată).

0 ALCALOIZI CINCHONA

Arborele de china produce patru alcaloizi care funcţionează ca molecule prototipice din care, până de curând, se bazau majoritatea medicamentelor antimalarice. Aceşti alcaloizi (Fig. 7.2) sunt perechea enantiomerică chinină şi chinidină şi analogii lor desmetoxi, chinonidina (pentru chinină) şi chinonină (pentru chinidină). (Din păcate, nomenclatura pentru cele două serii de alcaloizi este inconsecventă.) Sistemul lor de numerotare se bazează pe ruban. Stereochimia diferă la poziţiile 8 şi 9, chinina şi chinonidina fiind S,R şi chinidina (cinchonine) fiind R,S. Din punct de vedere istoric, chinina a fost principalul tratament pentru malarie până la apariţia celui de-al Doilea Război Mondial, când bătălia în zonele în care malaria era endemică a dus la căutarea unor agenţi mai eficienţi.

TABELUL 7.1 Rezumatul medicamentelor curente utilizate pentru prevenirea şi tratarea malariei

Clasă

Alte indicaţii

Domenii de dozare pentru tratamentul şi profilaxia malariei

Indicaţii denume generice pentru malarie

Chinină şi Chinidină. Chinina a fost folosită pentru „febre" în America de Sud încă din anii 1600. Alcaloizii puri, chinina şi chinona au fost izolaţi în 1820. Stereoizomerul, chinidina, este un antimalaric mai puternic, dar este şi mai toxic (mai puţin selectiv). Chinina este letală pentru toţi schizoţii Plasmodium (locul 2 din Fig. 7.1) şi gametociţii (locul 4) de la P. vivax şi P. malariae, dar nu şi pentru P. falciparum. Astăzi, spectrul de activitate al chininei este considerat prea îngust pentru utilizarea profilactică în comparaţie cu agenţii sintetici. Mecanismul de acţiune este discutat în secţiunea

clorochina. Mecanismul de rezistenţă la chinină este puţin înţeles şi variază în funcţie de susceptibilitatea parazitului la alte medicamente antimalarice aminochinoline. Chinina este încă indicată pentru malarie cauzată de P. falciparum rezistent la alţi agenţi, inclusiv clorochina. De multe ori se administrează în combinaţie cu pirimetamina şi sulfadoxină, doxiciclină sau meflochină, în funcţie de forma specifică de malarie şi de localizarea geografică.

Un sindrom toxic este denumit chinonism. Simptomele încep cu tinitus, dureri de cap, greaţă şi tulburări de vedere. Dacă administrarea nu este oprită, chinonismul poate trece la afectarea tractului gastrointestinal, a sistemului nervos şi cardiovascular şi a pielii.

Chinina a fost, de asemenea, folosită pentru crampe nocturne la picioare, dar farmaciştii trebuie să-şi amintească faptul că Food and Drug Administration (FDA) a ordonat oprirea comercializării chininei fără prescripţie medicală pentru această utilizare din cauza lipsei de studii adecvate care să demonstreze eficacitatea acesteia şi posibilele reacţii adverse.

Stereoizomerul, chinidina, este un schizonticid, dar indicaţia sa principală este aritmiile cardiace. Este un bun exemplu în care stereochimia este importantă, deoarece oferă un spectru farmacologic semnificativ diferit. Chinidina este discutată în continuare în capitolul 19.

4-Aminochinoline

4-aminochinolinele (Fig. 7.3) sunt cele mai apropiate dintre antimalaricele care se bazează pe structura chininei. Acest grup este substituit în aceeaşi poziţie 4 ca chinina şi are un carbon asimetric echivalent cu poziţia C-9 a chininei. La fel ca şi în cazul chininei, ambii izomeri sunt activi şi sunt utilizate amestecurile racemice de 4-aminochinoline. Pentru cel mai nou medicament din această serie, meflochina, este comercializat doar izomerul R,S. O diferenţă semnificativă faţă de alcaloizii de china comerciali este înlocuirea 6'-metoxi pe chinină cu un substituent 7-clor pe trei dintre 4-aminochinoline. Amodiaquina nu mai este folosită în Statele Unite, iar sontochina a intrat în nefolosire.

Clorochină şi fosfat de clorochină. Clorochina poate fi considerată structura prototipică care a succedat chininei şi a intrat în uz la mijlocul anilor 1940. Sarea fosfat este utilizată în forme de dozare orală (tablete), iar sarea clorhidrat este administrată parenteral. Până de curând, clorochina a fost principalul medicament antimalaric folosit atât pentru profilaxie, cât şi pentru tratament. Reţineţi că lista de indicaţii pentru multe dintre celelalte medicamente din acest capitol include Plasmodium rezistent la clorochină. Este indicat pentru P. vivax, P. malariae, P. ovale şi tulpini sensibile de P. falciparum. Clorochina aparţine seriei de 4-aminochinoline din care au fost evaluate sute, dar doar aproximativ trei până la patru sunt încă în uz.

Chiar dacă acest medicament a fost utilizat de mulţi ani, mecanismul său de acţiune nu este încă cunoscut. Locul său principal de acţiune pare a fi parazitul care implică lizozomul eritrocitelor. Următoarele acţiuni au fost sugerate pe baza dovezilor experimentale. Un mecanism foarte complex se bazează pe feriprotoporfirina IX, care este eliberată de

eritrocitele care conţin Plasmodium, acţionând ca un receptor de clorochină. Combinaţia dintre feriprotoporfirina IX şi clorochină determină liza membranei parazitului şi/sau a eritrocitelor. În cele din urmă, există dovezi că clorochina poate interfera cu capacitatea Plasmodium de a digera hemoglobina eritrocitară sau sinteza nucleoproteinelor parazitului. Mecanismul se bazează pe intrarea medicamentului în lizozomul eritrocitelor, care are un mediu acid, unde devine protonat. Clorochina protonată (încărcată pozitiv) este acum prinsă în lizozom, deoarece porul care iese din lizozom este, de asemenea, încărcat pozitiv. Aceasta lasă clorochina legată de hemoglobina pacientului, împiedicând parazitul să o proceseze în mod corespunzător.24

În general, clorochina şi celelalte 4-aminochinoline nu sunt eficiente împotriva paraziţilor exoeritocitari. Reţineţi că fiecare dintre mecanisme necesită ca parazitul să fie în interiorul eritrocitului. Prin urmare, clorochina nu previne recidivele malariei P. vivax sau P. ovale. Medicamentul este, de asemenea, indicat pentru tratamentul amibiazei extraintestinale.

Eficient, cum a fost clorochina, este un exemplu slab de toxicitate selectivă. Reacţiile adverse includ retinopatia, hemoliza la pacienţii cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (aceeaşi mutaţie care conferă rezistenţă împotriva malariei), slăbiciune musculară, exacerbare a psoriazisului şi porfiriei şi afectarea funcţiei hepatice. Alte exemple de toxicitate selectivă slabă includ indicaţii off-label care includ artrita reumatoidă, lupus eritemaoză sistemică şi discoid (posibil ca imunosupresor) şi diverse afecţiuni dermatologice.

Creşterea P. falciparum rezistent la clorochină este considerată a fi unul dintre principalele motive pentru creşterea atât a incidenţei, cât şi a deceselor cauzate de malarie. Gena cheie a Plasmodium care conferă rezistenţă pare a fi gena pfcrt care codifică o proteină transportoare. Rezultatul modificărilor genei este că porul prin care clorochina ar putea ieşi din lizozom nu mai este încărcat pozitiv, permiţând clorochinei protonate să iasă din lizozom.35 Există cel puţin opt mutaţii care au fost identificate în gena pfcrt şi se presupune că rezistenţa apare din cauza acumulării acestor mutaţii. Clorochina rămâne eficientă atunci când există mai puţine mutaţii în gena pfcrt. Odată ce a apărut numărul critic de mutaţii, parazitul se răspândeşte pe o zonă geografică largă, făcând clorochina ineficientă.22-24

Hidroxiclorochina. În cele mai multe moduri, hidroxiclorochina este paralelă cu clorochina. Din punct de vedere structural, diferă numai cu un fragment hidroxi pe una dintre grupările metil. La fel ca şi clorochina, aceasta rămâne în organism peste o lună, iar dozarea profilactică este o dată pe săptămână. Celelalte indicaţii, atât aprobate de FDA, cât şi off-label, sunt foarte asemănătoare.

Amodiaquină. Amodiaquina nu mai este comercializată în Statele Unite, dar este disponibilă în Africa. Din punct de vedere mecanic, este foarte asemănător cu clorochina şi nu are avantaje faţă de celelalte medicamente 4-aminochinoline. Când a fost utilizat pentru profilaxia malariei, a avut o incidenţă mai mare a hepatitei şi a agranulocitozei decât a fost clorochina. Există dovezi că sistemul hidrochinonă (fenol)

amină se oxidează cu uşurinţă la o chinonă imină (Fig. 7.3) fie autooxidant şi/sau metabolic, iar acest produs poate contribui la toxicitatea amodiaquinei.

Meflochină HCI. Cea mai nouă dintre 4-aminochinoline, meflochina, este comercializată ca izomer R,5. A fost dezvoltat în anii 1960 ca parte a programului de cercetare antimalarică al Institutului Walter Reed pentru Cercetare Medicală al Armatei SUA. Diferă semnificativ de ceilalţi agenţi din această clasă prin faptul că are două fragmente triflurometil în poziţiile 2' şi 8' şi niciun substituent electronegativ în poziţiile 6' (chinină) sau 7' (clorochină). De asemenea, meflochina diferă de clorochină şi analogii săi prin faptul că este un schizonticid (locul 2 din Fig. 7.1) care acţionează înainte ca parazitul să poată intra în eritrocit. Există unele dovezi că acţionează prin creşterea pH-ului în veziculele parazitului, interferând cu capacitatea acestuia de a procesa hemul. Au apărut tulpini de P. falciparum rezistente la meflochină. Recăderea poate apărea cu P. vivax acut care a fost tratat cu meflochină deoarece medicamentul nu elimină faza hepatică a acestei specii, care poate reinfecta ficatul.

Meflochina este teratogenă la şobolani, şoareci şi iepuri. Există un avertisment cerut de FDA că acest medicament poate provoca exacerbarea tulburărilor mintale şi este contraindicat la pacienţii cu depresie activă, antecedente recente de depresie, tulburare de anxietate generalizată, psihoză, schizofrenie şi alte tulburări psihiatrice majore sau antecedente de convulsii.

8-Aminochinoline

Celălalt grup major de medicamente antimalarice bazate pe fragmentul de alcaloid chinolină este 8-aminochinolinele substituite (Fig. 7.4). Primul compus introdus în această serie a fost pamaquina. În timpul celui de-al Doilea Război Mondial, pentachina, izopentachina şi primachina au devenit disponibile. Doar primachina, după ce a fost folosită în timpul războiului din Coreea, este folosită astăzi. Toate 8-aminochinolinele pot provoca anemie hemolitică la pacienţii cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază eritrocitară. După cum s-a subliniat în introducerea acestui capitol, aceasta este o trăsătură genetică comună întâlnită la populaţiile care trăiesc în zone endemice de malarie şi oferă o oarecare rezistenţă la parazit. Mecanismul de acţiune şi spectrul de activitate vor fi găsite în secţiunea primachină.

Se observă foarte puţine variaţii în relaţiile structură-activitate din această serie. Cei patru agenţi din Figura 7.4 au toţi o porţiune 6-metoxi la fel ca şi chinina, dar substituenţii care se află pe chinolină sunt localizaţi în poziţia 8 mai degrabă decât carbon-4 aşa cum se găseşte pe alcaloizii chinolinei. Toţi agenţii din această serie au o legătură sau o punte alchil de patru până la cinci atomi de carbon între cei doi azoţi. Cu excepţia pentachinei, celelalte trei 8-aminochinoline au un carbon asimetric. Deşi pot fi observate unele diferenţe în metabolismul fiecărui stereoizomer şi tipul de răspuns advers, există o mică diferenţă în activitatea antimalarică pe baza stereochimiei compuşilor.

Primachina. Primachina este singura 8-aminochinolină utilizată în prezent pentru tratamentul malariei. Nu este utilizat pentru profilaxie. Spectrul său de activitate este unul dintre cele mai înguste dintre medicamentele antimalarice utilizate în prezent fiind indicat numai pentru malaria exoeritrocitară cu P. vivax (locul 2 din Fig. 7.1). Pentru tratarea P. vivax endoeritrocitară, clorochina sau un medicament indicat pentru P. vivax rezistent la clorochină se utilizează împreună cu primachină. Pe lângă indicația sa aprobată, este activ și împotriva stadiilor exoeritrocitare ale P. ovale și fazelor exoeritrocitare primare ale P. falciparum. Primachina inhibă, de asemenea, stadiul gameocitelor (locul 4 din Fig. 7.1) care elimină forma necesară pentru infectarea purtătorului țânțarilor. Studiile in vitro și in vivo indică faptul că stereochimia la asimetrică nu este importantă pentru activitatea antimalarică. Se pare că există o toxicitate mai mică cu izomerul levogitor, dar aceasta este dependentă de doză și poate să nu fie atât de importantă la dozele utilizate pentru tratarea malariei exoeritrocitare cu P. vivax.

Deși sunt legate structural de alcaloizii cinchona, 8-aminochinolinele acționează printr-un mecanism diferit de acțiune. Primachina pare să perturbe mitocondriile parazitului. Rezultatul este întreruperea mai multor procese, inclusiv maturizarea în formele ulterioare. Un avantaj este distrugerea formelor exoeritrocitare înainte ca parazitul să poată infecta eritrocitele. Este ultim pas al procesului infecțios care face ca malaria să fie atât de debilitantă.

Medicamente antimalarice policiclice

Există trei medicamente antimalarice care au, în comun, sisteme inelare policiclice (Fig.7.5). Primul este antibioticul comun tetraciclină, doxiciclina. Al doilea este halofantrina, iar al treilea este agentul întrerupt care a fost folosit în Pacificul de Sud, quinacrina.

Doxiciclina. Ca și celelalte tetracicline, doxiciclina (vezi capitolul 8) inhibă sinteza proteinelor agentului patogen prin inhibarea reversibilă a subunității ribozomale 30S. Bacteriile și subunitățile ribozomale Plasmodium diferă semnificativ de ribozomii mamiferelor, astfel încât acest grup de antibiotice nu se leagă ușor de ribozomii mamiferelor și, prin urmare, prezintă o bună toxicitate selectivă. Deși doxiciclina este un bun antibacterian, utilizarea sa pentru malarie se limitează la profilaxia împotriva tulpinilor de P. falciparumn rezistente la clorochină și sulfadoxină-pirimetamina. În mod normal, această utilizare nu trebuie să depășească 4 luni. Deoarece tetraciclinele chelează calciul, ele pot interfera cu dezvoltarea dinților permanenți la copii. Prin urmare, utilizarea lor la copii ar trebui să fie cu siguranță pe termen scurt. Asemenea,

Trebuie avută în vedere fotosensibilitatea la tetraciclină, în special pentru că zonele în care malaria este endemică sunt și zonele cu cea mai mare lumină solară.

Halofantrină. Din punct de vedere structural, halofantrina diferă de toate celelalte medicamente antimalarice. Este un bun exemplu de proiectare a medicamentelor care încorporează principii bioizosterice, așa cum este evidențiat de fragmentul

triflurometil. Halofantrina este un schizonticid (locurile 1 şi 2 din Fig. 7.1) şi nu are niciun efect asupra stadiilor sporozoite, gametocite sau hepatice. Atât compusul de bază, cât şi metabolitul N-desbutil sunt la fel de activi in vitro. Mecanismul specific de acţiune al semifantrinei împotriva parazitului nu este cunoscut. Există dovezi contradictorii că mecanismul său variază de la necesitatea hemului până la perturbarea mitocondriilor. Există un avertisment proeminent că semiantrina poate afecta conducerea nervoasă în ţesutul cardiac.

Lumefantrină. Lumefantrina a fost dezvoltată în China. Mecanismul său de acţiune este puţin înţeles. Există unele dovezi că inhibă formarea fl-hematinei prin formarea unui complex cu hemină. Lumefantrina este foarte lipofilă şi este comercializată în combinaţie cu artemeterul lipofil derivat din artemezinină (Fig. 7.6).

Quinacrina HCI. Qunacrine nu mai este disponibilă în Statele Unite. Poate fi considerat unul dintre cele mai toxice dintre medicamentele antimalarice, chiar dacă, la un moment dat, era folosit în mod obişnuit. Acţionează în multe locuri din interiorul celulei, inclusiv intercalarea catenelor de ADN, dehidrogenaza succinică şi transportul de electroni mitocondriali şi colinesteraza. Poate fi tumorgen şi mutagen şi a fost folosit ca agent de scleroză. Deoarece este un colorant acridin, quinacrina poate provoca decolorarea galbenă a pielii şi a urinei.

Artemisinina

Seria de artemisinine (Fig. 7.6) este cea mai nouă dintre medicamentele antimalarice şi sunt unice din punct de vedere structural în comparaţie cu compuşii utilizaţi anterior şi în prezent. Compusul părinte, artemisinina, este un produs natural extras din frunzele uscate de Artemisia Annua (pelin dulce). Planta trebuie să fie crescută în fiecare an din seminţe, deoarece plantele mature pot lipsi medicamentul activ. The

condiţiile de creştere sunt esenţiale pentru a maximiza producţia de artemisinină. Până acum, cele mai bune randamente au fost obţinute din plantele cultivate în Vietnam de Nord, provincia Chongqing din China şi Tanzania.25

Toate structurile din Figura 7.6 sunt active împotriva genurilor Plasmodium care cauzează malarie. Caracteristica cheie a structurii pare a fi un „trioxan" format din oxigenii endoperoxid şi dioxepină. Acest lucru este arătat de seria oarecum mai simplă de 3-ariltrioxani din partea de jos a figurii 7.6, care sunt active împotriva parazitului. Reţineţi că

stereochimia la poziţia 12 nu este critică.26 Deşi în eritrocitul victimei, parazitul malariei consumă hemoglobina constând din fier feros (Fe+2) transformând-o în hematină toxică care conţine feric (Fe+3) şi apoi redusă la hem cu fierul său feros. Fierul hem reacţionează cu fragmentul trioxan eliberând oxigen reactiv şi radicali de carbon şi specia FeIV = O foarte reactivă. Acesta din urmă este postulat a fi letal pentru parazit.27,28

Odată cu reducerea artemisininei la dihidroartemisinină, se formează un carbon asimetric şi este posibil să se formeze promedicamente solubile în ulei şi solubile în apă. Ambii stereoizomeri sunt activi la fel cum se vede în ariltrioxanii mai simpli. Chimia care formează fiecare dintre promedicamentele artemisininei are ca rezultat predominarea unui izomer. Izomerul ^ predomină la producerea eterului metilic şi etilic nepolar, în timp ce izomerul ^ este produsul predominant la formarea esterului hemisuccinat solubil în apă. Acesta din urmă poate fi administrat sub formă de capsule rectale de 10 mg pentru brevetele care nu pot lua medicamente pe cale orală, iar tratamentul parenteral nu este disponibil.

Combinaţii fixe

Deoarece rezistenţa este o problemă frecventă în profilaxia şi tratamentul malariei, au fost dezvoltate terapii combinate care utilizează două mecanisme distinct diferite. O combinaţie inhibă biosinteza acidului folic şi dihidrofolat reductaza, iar o altă combinaţie acţionează asupra mitocondriilor parazitului şi a dihidrofolat reductazei. Ambele medicamente din a treia combinaţie acţionează asupra hematinei, dar prin două mecanisme diferite.

Sulfadoxină şi pirimetamina. Această combinaţie (Fig. 7.7) utilizează un medicament din grupa antibacteriană sulfonamide şi o pirimidindiamină similară cu trimetoprim (vezi capitolul 8). Combinaţia este considerată un schizontocid (locul 2 din Fig. 7.1). Sulfonamida, sulfadoxina, interferează cu capacitatea parazitului de a sintetiza acid folic, iar pirimidindiamina, pirimetamina, inhibă reducerea acidului folic la forma sa activă de coenzimă tetrahidrofolat. Sulfonamidele blochează încorporarea acidului ^-aminobenzoic (PABA) formând acid dihidropteroic. Observaţi structurile acidului dihidrofolic şi acidului tetrahidrofolic şi modul în care PABA este partea centrală a structurii folatului (vezi capitolul 28). În mod normal, sulfonamidele prezintă o toxicitate selectivă excelentă, deoarece oamenii nu sintetizează vitamina acidului folic. Cu toate acestea, există avertismente cu privire la apariţia severă până la letală de eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică şi sindroame de boală a serului atribuite sulfadoxinei.

Pirimetamina, dezvoltată în anii 1950, inhibă reducerea acidului folic şi a acidului dihidrofolic la forma activă de coenzimă tetrahidrofolat. Deşi acesta din urmă este necesar pentru multe reacţii fundamentale care implică biosinteza pirimidinei, accentul în parazit este regenerarea jy5,jy10-metilen tetrahidrofolat din dihidrofolat. Sinteza timidinei 5'-monofosfat din deoxiuridină 5'-monofosfat este o reacţie universală în toate celulele care formează ADN. Există suficiente diferenţe în această enzimă şi dihidrofolat reductază găsite în celulele de mamifere, bacteriene şi Plasmodium, astfel încât inhibitorii de folat reductază

pot fi dezvoltaţi care prezintă o toxicitate selectivă rezonabilă. În cazul parazitului malariei, relaţia intimă dintre timidilat sintaza şi

dihidrofolat reductaza este astfel încât pirimetamina inhibă ambele enzime.

Această combinaţie este indicată pentru profilaxia şi tratamentul rezistenţei la clorochină P. falciparum şi poate fi utilizată în combinaţie cu chinină. Deşi este indicată numai pentru P. falciparum, combinaţia este activă împotriva tuturor formelor eritocitare asexuate. Nu are activitate împotriva formei gametocitelor sexuale. Combinaţia fixă conţine 500 mg sulfadoxină şi 25 mg pirimetamina. Există un număr mare de sulfonamide care ar putea fi utilizate în combinaţie cu pirimetamina. Abordarea obişnuită este utilizarea unei sulfonamidă care are proprietăţi farmacocinetice similare cu inhibitorul de dihidrofolat reductază. Pentru această combinaţie, vârful de sulfadoxină în plasmă apare în 2,5 până la 6 ore şi pirimetamina în 1,5 până la 8 ore. Rezistenţa s-a dezvoltat, o mare parte din aceasta implicând mutaţii în una sau ambele gene care codifică dihidrofolat reductază şi timidilat sintaza.

Atovaquone şi Proguanil HCI. Atovaquona şi proguanil HCI (Fig. 7.8) sunt administrate în combinaţie în raport de 2,5 atovaquonă la 1 proguanil HCI măsurat în mg (nu mmoli). Proguanil, dezvoltat în 1945, este un exemplu timpuriu de promedicament. Este metabolizat în cicloguanil (Fig. 7.9), în principal de către CYP2C19. Natura polimorfă a acestei enzime hepatice explică de ce anumite subpopulaţii nu răspund la proguanil. Aceste grupuri nu pot transforma proguanilul în cicloguanil activ.

Baza acestei combinaţii sunt două mecanisme distincte şi neînrudite de acţiune împotriva parazitului. Atovaquone este un inhibitor selectiv al sistemului de transport de electroni mitocondrial al Plasmodium, iar cicloguanilul este un inhibitor de dihidrofolat reductază. Chimia atovaquonei se bazează pe faptul că este o naftochinonă şi participă la reacţiile de oxidare-reducere ca parte a sistemului său chinonehidrochinonic. Se găseşte după medicamentul de transport electron mitocondrial. interferează selectiv cu transportul electronilor mitocondriali, în special la locul citocromului bci al parazitului. Acest lucru privează celula de ATP necesar şi ar putea face ca celula să devină anaerobă.

Cicloguanilul (Proguanil) interferează cu sinteza deoxitimidilatului prin inhibarea dihidrofolat reductazei. Rezistenţa la proguanil/cicloguanil este atribuită modificărilor aminoacizilor din apropierea locului de legare a dihidrofolat-reductazei. Timpul său de înjumătăţire prin eliminare (48-72 ore) este mult mai scurt decât celalalt dihidrofolat reductază antimalaric, pirimetamina (medie

Figura 7.10 • Fosmidomicină şi un analog de fosmidomicină.

timpul de înjumătăţire prin eliminare de 111 ore). Combinaţia este eficientă atât împotriva Plasmodium eritrocitar, cât şi exoeritrocitar. Această combinaţie de medicamente este indicată pentru malarie rezistentă la clorochină, halofantrină, meflochină şi amodiachină. Sediul său principal este stadiul de sporozoit (locul 1 din Fig. 7.1).

Artemether şi Lumefantrină. Aceste două antimalarice interferează cu metabolismul hemului, oprind astfel dezvoltarea parazitului în stările eritrocitare. Artemeterul, cu endoperoxidul său, acţionează oxidativ şi lumefantrina poate forma un complex cu hemina.

Tendinţe viitoare

VACCINURI

Dezvoltarea unui vaccin eficient a fost unul dintre cele mai frustrante aspecte în prevenirea malariei. Nu există nicio îndoială că parazitul Plasmodium invocă un răspuns imun. Problema pare să fie identificarea componentei sau componentelor antigenice care provoacă un răspuns imun puternic. După cum s-a descris deja, vaccinul RTS,S/AS01E este singurul care arată promiţător.

NOI COMBINAŢII DE MEDICAMENTE

Datorită succesului general al antimalaricelor pe bază de artemisinină, au fost evaluate mai multe combinaţii. După cum s-a menţionat anterior, combinaţia de artemeter şi lumefantrină a fost aprobată. Studii de fază III sunt supuse unei pironaridină (Fig. 7.5) şi artesunatului (Fig. 7.6). Pironaridina inhibă formarea hematinei, posibil printr-un mecanism similar cu cel al clorochinei.29

NOI ABORDĂRI DROGURILOR

Inhibarea căii nonmevalonate. Fosmidomicina (Fig. 7.10) a fost izolată dintr-un bulion de fermentaţie Streptomyces în 1980. Toxicitatea sa selectivă se bazează pe inhibarea unei căi biochimice care nu se găseşte la oameni şi la mamifere în general. Aceasta este calea nonmevalonata de a forma izoprenoizi. Mamiferele, inclusiv oamenii, îşi formează izoprenoizii exclusiv pe calea acidului mevalonic. Multe microorganisme au ambele căi. În timp ce calea mevalonatului începe cu trei molecule de acetil Co formând 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) urmată de reducerea la acid mevalonic de către HMG-CoA reductază (locul medicamentelor cu statine), calea nonmevelonate este bazată pe carbohidraţi (Fig. 7.11). Condensarea piruvatului şi a gliceraldehidei-3-fosfatului de către DOXP sintetaza produce 1-deoxi-D-xiluloză-5-fosfat (DOXP) cu cinci atomi de carbon, care suferă o reducere complexă şi izomerizare formând 2-C-metil-D-eritritol-4-fosfat. Enzima pentru această reacţie, DOXP reductoizomeraza, este inhibată de fosmidomicină. Unitatea de bază de izopren cu cinci atomi de carbon, izopentenil difosfat, încheie calea. Atomii au fost numerotaţi pentru a ajuta la urmărirea izomerizării intermediarului deoxi-xiluloză pentru a forma compusul eritritol. Parazitul malariei are doar calea nonmevalonatului, iar studiile

inițiale arată că fosmidomicină este relativ netoxică la om.30 Înlocuirea N-aldehidei fosmidomicinei cu un acetat produce un agent antimalaric foarte activ care a fost desemnat ca FR900098.31

Inhibitori ai glutation reductazei. Eritrocitul menține un mediu ridicat de oxigen și, prin urmare, are un sistem de reductază elaborat pentru a menține fierul hem în stare feroasă. În schimb, parazitul Plasmodium nu are sistemul antioxidant pentru a se dezvolta în mediul cu oxigen ridicat al eritrocitelor și, prin urmare, trebuie să se bazeze pe căile reductazei eritrocitelor. Acest lucru a condus la dezvoltarea de compuși (Fig. 7.12) care inhibă glutation reductază eritrocitară folosind clorochina are punctul de plecare pentru transportul în eritrocit și fragmentul naftochinonă pentru a inhiba glutation reductaza.

De ce se vede malaria în zonele agricole unde oamenii trăiesc aproape unul de celălalt?

Ce metode non-medicamentale sunt folosite pentru a preveni omul de a contracta malarie?

De ce ar fi posibil să se dezvolte un vaccin împotriva malariei?

Care două specii de Plasmodium sunt țintele preferate pentru terapia medicamentoasă antimalarică, deoarece reprezintă aproape 90% din cazuri?

Numiți celulele în care rezidă parazitul.

De ce terapia combinată devine mai frecventă?

REFERINȚE

Editori: Sci. A.m. 286(6):8, 14, 38-45, 102-103, 2002.

Honigsbaum, M.: Bărbați, bani și malaria. New York, Farrar, Straus & Giroux, 2002.

Pennisi, E.: Science 293:416-417, 2001.

Tishkoff, SA, Varkonyi, R., Cahinhinan, N., și colab.: Science 293:455-462, 2001.

Luzzatto, L. și Notaro, R.: Science 293:442-443, 2001.

Volkman, S., Barry, AE, Lyons, EJ, et al.: Science 293:482-484,

2001.

Bynum, WF: Science 295:47-48, 2002.

www.cdc.gov/travel.

Enserink, M. şi Pennisi, E.: Science 295:1207, 2002.

Maher, BA: Scientist 16(6):28, 2002.

Pennisi, E.: Science 298:33, 2002.

Carlton, JM, Adams, JH, Silva, JC, et al.: Nature 455:757-763, 2008, doi:10:1038/nature07327.

Hoffman, SL: Science 290:1509, 2000.

Pennisi, E.: Science 294:1439, 2001.

Ayi, K., Min-Oo, G., Serghides, L., et al.: N. Eng. J. Med. 358(17):1805, 2008.

Hobbs, MR, Udhayakumar, V., Levesque, MC, şi colab.: Lancet 360:1468, 2002.

Plase de tantari tratate cu insecticid: o declaratie de pozitie a OMS, http://www.who.int/malaria/docs/itn/ITNspospaperfinal.pdf.

Miller, J., Korenromp, EL, Nahlen, BL, şi colab.: J. Am. Med. conf. univ. 297(20):2241, 2007.

Rodriguez, LE, Curtidor, H., Urquiza, M., şi colab.: Chem. Rev. 108:3656, 2008.

Pombo, DJ, Lawrence, G., Hirunpetcharat, C., şi colab.: Lancet 360:610, 2002.

Van den Bossche, H.: Nature 273:626, 1978.

Hastings, IM, Bray, PG şi Ward, SA: Science 298:74,

2002.

Sidhu, ABS, Verider-Pinard, D. şi Fidock, DA: Science 298:210, 2002.

Warhurst, DC, Craig, JC şi Adagu, IS: Lancet 360:(9345), 2002.

http://www.dafra.be/english/artemisinin.html.

Posner, GH, Jeon, HB, Parker, MH, şi colab.: J. Med. Chim. 44:3054, 2001.

Posner, GH, Cummings, JN, Ploypradith, P., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 117:5885, 1995.

Posner, GH, Park, SB, Gonzălez, L., ş.a.: J. Am. Chim. Soc. 118:3537, 1996.

Auparakkitanon, S., Chapoomram, S., Kuaha, K., şi colab.: Agents Chemother. 50:2197, 2006.

Jomaa, H., Wiesner, J., Sanderbrand, S., şi colab.: Science 285:1573, 1999.

Reichenberg, A., Wiesner, J., Weidemeyer, C., şi colab.: Bioorg. Med. Chim. Lett. 11:833, 2001.

Friebolin, W., Jannack, B., Wenzel, N., şi colab.: J. Med. Chim. 51: 1260, 2008.

LECTURĂ SELECTATĂ

Honigsbaum, M.: Urma febrei. În căutarea remediului pentru malarie. New York, Farrar, Straux & Giroux, 2001.

Kaur, K., Jain, M., Kaur, T., şi colab.: Antimalarials from nature. Biorg. Med. Chim. 17:3229, 2009.

N. Engl. J. Med. 359(24):2521-2532, 2533-2544, 2545-2557, 2599-2601, 2601-2603, 2008. (Aceste numere includ trei articole şi două editoriale.)

Science 298(5591), 2002. (Acest număr raportează genomul ţânţarului Anopheles gambiae şi include discuţii despre cum ar putea fi utilizate aceste cunoştinţe pentru a preveni malaria.)

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS): The World Health Report 2008, disponibil ca fişier PDF descărcabil la: http://www.who.int/malaria/wmr2008/. Informaţii suplimentare despre malaria de la OMS la http://www.who.int/topics/malaria/en/

CAPITOLUL 8

Antibiotice antibacteriene

JOAN M. BEALE, JR.

De când Alexander Fleming a descoperit accidental penicilina în 1929, numărul de antibiotice care au fost adăugate în armamentul nostru terapeutic a crescut enorm. Alături de substanţele biologice de imunizare, antibioticele au schimbat valul în ceea ce priveşte tratamentul bolilor infecţioase. Sunt cu adevărat miracole medicale. Cu toate acestea, din cauza utilizării excesive a multora dintre aceşti agenţi şi a caracterului biochimic al multor bacterii, rezistenţa la antibiotice a devenit o problemă serioasă în secolul al XXI-lea. Într-adevăr, există acum organisme care nu pot fi oprite sau ucise de niciunul dintre antibioticele comune. În mod evident, sunt necesare noi abordări. Acest capitol va prezenta fiecare dintre antibiotice ca clase chimice, cum ar fi tetraciclinele, aminoglicozidele, macrolidele şi antibioticele ^-lactamice. În fiecare clasă, este important să reţineţi diferitele game de

bacterii pe care fiecare le va trata. În special, este dificil de definit un interval absolut pentru orice antibiotic. Populațiile de bacterii diferă în caracteristicile lor între regiuni și spitale din acele regiuni. Deci, uneori, un antibiotic este listat ca eficient împotriva unei anumite tulpini bacteriene, dar concentrația necesară pentru a ucide organismul este prea mare. Concluzia este că atunci când se descrie eficacitatea unui antibiotic împotriva unui anumit organism, este necesar să se analizeze rezultatele clinice. Acest capitol va descrie domeniile de activitate într-un sens general. Istoria antibioticelor este una interesantă și merită luată în considerare. Prin urmare, capitolul va începe cu o scurtă prezentare istorică.

O CONTEXT ISTORIC

Descoperirea accidentală de către Sir Alexander Fleming a proprietăților antibacteriene ale penicilinei în 19291 este în mare măsură creditată cu inițierea erei moderne a antibioticelor. Cu toate acestea, abia în 1938, când Florey și Chain au introdus penicilina în terapie, exploatarea medicală practică a acestei descoperiri importante a început să se realizeze. Cu secole mai devreme, oamenii au învățat să folosească preparate brute în mod empiric pentru tratamentul topic al infecțiilor, despre care acum presupunem că sunt eficiente din cauza substanțelor antibiotice prezente. Încă din anii 500 până la 600 î.Hr., caşul turnat de soia a fost folosit în medicina populară chineză pentru a trata furunculele și carbunculii. Brânza mucegăită a fost folosită de secole și de țăranii chinezi și ucraineni pentru a trata rănile infectate. Descoperirea de către Pasteur și Joubert în 1877 că bacilii antraxului au fost uciși atunci când erau cultivați în cultură în prezența anumitor bacterii, împreună cu observații similare ale altor microbiologi, l-au determinat pe Vuillemin2 să definească antibioza (literal „împotriva vieții") ca conceptul biologic de supraviețuire a celui mai apt, în care un organism îl distruge pe altul pentru a se conserva. Cuvântul antibiotic a fost derivat din această rădăcină. Folosirea termenului de către publicul laic, precum și de comunitățile medicale și științifice, a devenit atât de răspândită încât sensul său original a devenit obscur.

În 1942, Waksman3 a propus definiția larg citată conform căreia „un antibiotic sau o substanță antibiotică este o substanță produsă de microorganisme, care are capacitatea de a inhiba creșterea și chiar de a distruge alte microorganisme". Propunerile ulterioare4-6 au urmărit atât să extindă, cât și să restrângă definiția pentru a include orice substanță produsă de un organism viu care este capabilă să inhibe creșterea sau supraviețuirea uneia sau mai multor specii de microorganisme în concentrații scăzute. Progresele făcute de chimiștii medicinali pentru a modifica antibioticele care apar în mod natural și pentru a prepara analogi sintetici au necesitat includerea derivaților semisintetici și sintetici în definiție. Prin urmare, o substanță este clasificată ca antibiotic dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:

Este un produs al metabolismului (deși poate fi duplicat sau chiar anticipat prin sinteză chimică).

Este un produs sintetic produs ca analog structural al unui antibiotic natural.

Ea antagonizează creşterea sau supravieţuirea uneia sau mai multor specii de microorganisme.

Este eficient în concentraţii scăzute.

Izolarea antibioticului antibacterian tirocidin din bacteria solului Bacillus brevis de către Dubois a sugerat existenţa probabilă a multor substanţe antibiotice în natură şi a oferit impulsul căutării acestora. O căutare organizată a ordinului Actinomycetales l-a determinat pe Waksman şi asociaţii să izoleze streptomicina din Streptomyces griseus. Descoperirea că acest antibiotic poseda activitate in vivo împotriva Mycobacterium tuberculosis în plus faţă de numeroase specii de bacili Gram negativi a fost electrizantă. Acum era evident că microorganismele din sol ar oferi o sursă bogată de antibiotice. Au fost instituite programe ample de screening pentru a găsi antibiotice care ar putea fi eficiente în tratamentul infecţiilor rezistente până acum la agenţii chimioterapeutici existenţi, precum şi pentru a oferi chimioterapie mai sigură şi mai eficientă. Descoperirile antibioticelor antibacteriene cu spectru larg, cum ar fi cloramfenicolul şi tetraciclinele, antibioticele antifungice precum nistatina şi griseofulvina (vezi capitolul 6) şi numărul tot mai mare de antibiotice care pot fi utilizate pentru tratarea agenţilor infecţioşi care au dezvoltat rezistenţă la unele dintre antibioticele mai vechi, atestă succesul acestui program de cercetare aplicat în lume.

O STARE ACTUALĂ

Interesul comercial şi ştiinţific în domeniul antibioticelor a condus la izolarea şi identificarea substanţelor antibiotice care pot fi numărate în mii. La total s-au adăugat numeroşi derivaţi semisintetici şi sintetici. Foarte puţini astfel de compuşi şi-au găsit aplicaţie în practica medicală generală, însă, deoarece pe lângă capacitatea de a combate infecţiile sau bolile neoplazice, un antibiotic trebuie să posede şi alte atribute. În primul rând, trebuie să prezinte suficientă toxicitate selectivă pentru a fi decisiv eficient împotriva microorganismelor patogene sau a ţesutului neoplazic, pe de o parte, fără a provoca efecte toxice semnificative, pe de altă parte. În al doilea rând, un antibiotic ar trebui să fie suficient de stabil din punct de vedere chimic pentru a fi izolat, procesat şi depozitat pentru o perioadă rezonabilă de timp fără deteriorarea potenţei. Posibilitatea unui antibiotic pentru administrare orală sau parenterală de a fi convertit în forme de dozare adecvate pentru a furniza medicament activ in vivo este de asemenea importantă. În al treilea rând, ratele de biotransformare şi eliminare a antibioticului ar trebui să fie suficient de lente pentru a permite o schemă convenabilă de dozare, dar suficient de rapidă şi completă pentru a facilita îndepărtarea medicamentului şi a metaboliţilor săi din organism la scurt timp după ce administrarea a fost întreruptă. Unele grupuri de antibiotice, din cauza anumitor proprietăţi unice, au fost desemnate pentru utilizări specializate, cum ar fi tratamentul tuberculozei (TB) sau infecţiilor fungice. Altele sunt folosite pentru chimioterapia cancerului. Aceste antibiotice sunt descrise împreună cu alte medicamente din aceeaşi clasă terapeutică: antibioticele antifungice şi antituberculare sunt discutate în capitolul 6, iar antibioticele antineoplazice sunt discutate în capitolul 10.

Succesul spectaculos al antibioticelor în tratamentul bolilor umane a determinat extinderea utilizării lor în mai multe domenii conexe. Utilizarea pe scară largă a puterii lor antimicrobiene se face în medicina veterinară. Descoperirea că administrarea la nivel scăzut de antibiotice la animalele producătoare de carne a dus la o creştere mai rapidă, o mortalitate mai scăzută şi o calitate mai bună a condus la utilizarea acestor produse ca suplimente alimentare. Mai multe antibiotice sunt folosite pentru a controla bolile bacteriene şi fungice ale plantelor. Utilizarea lor în conservarea alimentelor este studiată cu atenţie. Într-adevăr, astfel de utilizări ale antibioticelor au necesitat studii atente ale efectelor lor pe termen lung asupra oamenilor şi ale efectelor lor asupra diferitelor procese comerciale. De exemplu, alimentele care conţin cantităţi mici de antibiotice pot produce reacţii alergice la persoanele hipersensibile sau prezenţa antibioticelor în lapte poate interfera cu fabricarea brânzei.

Succesul antibioticelor în terapie şi în domeniile conexe le-a făcut să fie unul dintre cele mai importante produse ale industriei medicamentelor de astăzi. Cantitatea de antibiotice produsă în Statele Unite în fiecare an poate fi acum măsurată în câteva milioane de lire sterline şi evaluată la miliarde de dolari. Odată cu stimularea activităţii de cercetare pentru găsirea de noi substanţe pentru tratarea infecţiilor virale care acum sunt combatute cu un succes limitat şi cu descoperirea promiţătoare că unele antibiotice sunt active împotriva cancerelor care pot fi de origine virală, dezvoltarea viitoare a mai multor antibiotice şi creşterea cantităţilor produse par a fi asigurate.

O PRODUCŢIE COMERCIALĂ

Producţia comercială de antibiotice de uz medicinal urmează un model general, care diferă în detaliu pentru fiecare antibiotic. Schema generală poate fi împărţită în şase etape: (a) prepararea unei culturi pure a organismului dorit pentru utilizare la inocularea mediului de fermentaţie;

fermentaţie, în timpul căreia se formează antibioticul;

izolarea antibioticului din mediul de cultură;

purificare; (e) teste de potenţă, sterilitate, absenţă de pirogeni şi alte date necesare; şi (f) formulare în forme de dozare acceptabile şi stabile.

O SPECTRU DE ACTIVITATE

Capacitatea unor antibiotice, cum ar fi cloramfenicolul şi tetraciclinele, de a antagoniza creşterea numeroşi agenţi patogeni a dus la desemnarea acestora drept antibiotice cu spectru larg. Denumirile spectrului de activitate sunt de o utilizare oarecum limitată pentru medic, cu excepţia cazului în care se bazează pe eficacitatea clinică a antibioticului împotriva microorganismelor specifice. Multe dintre antibioticele cu spectru larg sunt active numai în concentraţii relativ mari împotriva unora dintre speciile de microorganisme incluse adesea în „spectru”.

O MECANISME DE ACŢIUNE

Modul în care antibioticele îşi exercită acţiunile împotriva organismelor susceptibile variază. Mecanismele de acţiune ale unora dintre cele mai comune antibiotice sunt rezumate în Tabelul 8.1. În multe cazuri, mecanismul de acţiune nu este pe deplin cunoscut; pentru câteva (de exemplu, peniciline), locul de acţiune este cunoscut, dar detalii precise ale mecanismului sunt încă în curs de investigare. Procesele biochimice ale microorganismelor sunt un subiect plin de viaţă pentru cercetare, pentru înţelegerea acelor mecanisme care sunt specifice sistemelor metabolice ale organismelor infecţioase stă la baza dezvoltării viitoare a agenţilor chimioterapeutici moderni. Antibioticele care interferează cu sistemele metabolice găsite în microorganisme şi nu în celulele mamiferelor sunt agenţii antiinfecţioşi cu cea mai mare succes. De exemplu, antibioticele care interferează cu sinteza pereţilor celulari bacterieni au un potenţial ridicat de toxicitate selectivă. Unele antibiotice seamănă structural cu nişte metaboliţi esenţiali ai microorganismelor, ceea ce sugerează că antagonismul competitiv poate fi mecanismul prin care îşi exercită efectele. Astfel, se crede că cicloserina este un antimetabolit pentru D-alanina, un constituent al pereţilor celulari bacterieni. Multe antibiotice interferează selectiv cu sinteza proteinelor microbiene (de exemplu, aminoglicozide, tetracicline, macrolide, cloramfenicol şi lincomicina) sau sinteza acidului nucleic (de exemplu, rifampină). Altele, cum ar fi polimixinele şi polienele, se crede că interferează cu integritatea şi funcţia membranelor celulare microbiene. Mecanismul de acţiune al unui antibiotic determină, în general, dacă agentul exercită un efect bactericid sau bacteriostatic.

acţiune. Distincţia poate fi importantă pentru tratamentul infecţiilor grave, care pun viaţa în pericol, în special dacă mecanismele naturale de apărare ale gazdei sunt fie deficitare, fie copleşite de infecţie. În astfel de situaţii, este evident indicat un agent bactericid. Mai sunt multe de făcut în acest domeniu şi, pe măsură ce mecanismele de acţiune sunt dezvăluite, dezvoltarea de analogi structurali îmbunătăţiţi ai antibioticelor eficiente va continua probabil să crească.

O CLASIFICARE CHIMICA

Chimia antibioticelor este atât de variată încât o clasificare chimică are o valoare limitată. Unele asemănări pot fi găsite, totuşi, indicând faptul că unele antibiotice pot fi produse ale unor mecanisme similare în diferite organisme şi că aceste produse similare structural îşi pot exercita activităţile într-un mod similar. De exemplu, mai multe antibiotice importante au în comun o structură macrolidă (adică un inel mare de lactonă). Acest grup include eritromicină şi oleandomicină. Familia tetraciclinei cuprinde un grup de compuşi foarte strâns înrudiţi din punct de vedere chimic. Câţiva compuşi conţin fragmente de zahăr amino strâns înrudite, cum ar fi cele găsite în streptomicine, kanamicine, neomicine, paromomicine şi gentamicine. Antibioticele antifungice nistatina şi amfotericinele (vezi capitolul 6) sunt exemple de grup de compuşi polienici conjugaţi. Bacitracinele, tirotricina şi polimixina se numără printre un grup mare de polipeptide care prezintă acţiune antibiotică. Penicilinele şi cefalosporinele sunt antibiotice care conţin inele ^8-lactamice derivate din aminoacizi.

O REZISTENTĂ LA MICROBIANĂ

Procesele biologice normale ale agenţilor patogeni microbieni sunt variate şi complexe. Astfel, pare rezonabil să presupunem că există multe moduri în care acestea pot fi inhibate şi că diferitele microorganisme care elaborează antibiotice antagoniste unui „inamic" comun produc compuşi care sunt diferiţi din punct de vedere chimic şi care acţionează asupra unor procese diferite. De fapt, natura a produs multe antibiotice diferite din punct de vedere chimic care pot ataca acelaşi microorganism pe căi diferite. Diversitatea structurii antibioticelor s-a dovedit a fi de o reală valoare clinică. Pe măsură ce celula patogenă dezvoltă rezistenţă la medicamente, un alt antibiotic, care atacă un alt proces metabolic al celulei rezistente, rămâne eficient. Dezvoltarea de antibiotice noi şi diferite a fost foarte importantă în furnizarea mijloacelor pentru tratarea tulpinilor rezistente de organisme care anterior au fost susceptibile la un antibiotic mai vechi. Mai recent, elucidarea mecanismelor biochimice de rezistenţă microbiană la antibiotice, cum ar fi inactivarea penicilinelor şi cefalosporinelor de către bacteriile producătoare de j8-lactamaze, a stimulat cercetarea în dezvoltarea analogilor semisintetici care rezistă biotransformării microbiene. Evoluţia tulpinilor nosocomiale (dobândite în spital) de stafilococi rezistenţi la penicilină şi a bacililor Gram negativi (de exemplu, Pseudomonas şi Klebsiella spp., Escherichia coli şi altele) adesea rezistenţi la mai multe antibiotice a devenit o problemă medicală serioasă. Fără îndoială, utilizarea promiscuă şi necorespunzătoare a antibioticelor a contribuit la apariţia tulpinilor bacteriene rezistente. Controlul cu succes al bolilor cauzate de tulpini rezistente de bacterii va necesita nu numai dezvoltarea de antibiotice noi şi îmbunătăţite, ci şi utilizarea raţională a agenţilor disponibili.

ANTIBIOTICE O^-LACTAM

Antibioticele care posedă structura inelului ^-lactamic (o amidă ciclică cu patru membri) sunt clasa dominantă de agenţi utilizaţi în prezent pentru chimioterapia infecţiilor bacteriene. Primul antibiotic utilizat în terapie, penicilina (penicilina G sau benzilpenicilina) şi o rudă apropiată de biosinteză, fenoximetil penicilina (penicilina V), rămân agenţii de alegere pentru tratamentul infecţiilor cauzate de majoritatea speciilor de bacterii Gram-pozitive. Descoperirea unui al doilea grup major de antibiotice p-lactamice, cefalosporinele şi modificările chimice ale penicilinelor şi cefalosporinelor naturale au furnizat derivaţi semisintetici care sunt diferit eficienţi împotriva speciilor bacteriene cunoscute a fi rezistente la penicilină, în special, stafilococii producători de penicilinază şi bacini Gram negativi. Astfel, în afară de a

puţine tulpini care au rezistenţă inerentă sau dobândită, aproape toate speciile bacteriene sunt sensibile la unul sau mai multe dintre antibioticele ^-lactamice disponibile.

Mecanismul de acţiune

Pe lângă un spectru larg de acţiune antibacteriană, două proprietăţi contribuie la importanţa inegalabilă a antibioticelor j8-lactamice în chimioterapie: o acţiune bactericidă

puternică şi rapidă împotriva bacteriilor în faza de creştere şi o frecvenţă foarte scăzută a reacţiilor toxice şi a altor reacţii adverse la gazdă. Acţiunea antibacteriană unică letală a acestor agenţi a fost atribuită inhibării selective a sintezei peretelui celular bacterian.7 Mai exact, mecanismul de bază implicat este inhibarea biosintezei dipeptidoglicanului care oferă rezistenţă şi rigiditate peretelui celular. Penicilinele şi cefalosporinele acilează o D-transpeptidază bacteriană specifică8, făcând-o astfel inactivă pentru rolul său în formarea legăturilor încrucișate peptidice a două catene lineare de peptidoglican prin transpeptidă și pierderea D-alaninei. D-alanin carboxipeptidazele bacteriene sunt de asemenea inhibate de antibioticele ^-lactamice.

Studiile de legare cu benzilpenicilina tritiată au arătat că mecanismele de acţiune ale diferitelor antibiotice ^-lactamice sunt mult mai complexe decât se presupunea anterior. Studiile asupra E. coli au dezvăluit până la şapte proteine funcţionale diferite, fiecare cu un rol important în biosinteza peretelui celular.9 Aceste proteine de legare a penicilinei (PBP) au următoarele proprietăţi funcţionale:

PBP-urile 1a şi 1b sunt transpeptidaze implicate în sinteza peptidoglicanilor asociate cu alungirea celulelor. Inhibarea are ca rezultat formarea de sferoplaste şi liza celulară rapidă9,10 cauzată de autolizine (enzime bacteriene care creează răni în peretele celular pentru ataşarea noilor unităţi de peptidoglican sau pentru separarea celulelor fiice în timpul diviziunii celulare10).

PBP 2 este o transpeptidază implicată în menţinerea formei bacililor.11 Inhibarea are ca rezultat forme ovoide sau rotunde care suferă liză întârziată.

PBP 3 este o transpeptidază necesară pentru formarea septului în timpul diviziunii celulare.12 Inhibarea are ca rezultat formarea de forme filamentoase care conţin unităţi în formă de baston care nu se pot separa. Nu este încă clar dacă inhibarea PBP 3 este letală pentru bacterie.

PBP-urile 4 până la 6 sunt carboxipeptidaze responsabile pentru hidroliza legăturilor peptidice terminale D-alanină-D-alanină ale peptidelor de reticulare. Inhibarea acestor enzime aparent nu este letală pentru bacterie,13 chiar dacă clivarea legăturii terminale D-alanină este necesară înainte de legarea încrucișată a peptidei.

Diferitele antibiotice ^-lactamice diferă în afinităţile lor pentru PBP. Penicilina G se leagă de preferinţă la PBP 3, în timp ce cefalosporinele de prima generație se leagă cu afinitate mai mare la PBP 1a. Spre deosebire de alte peniciline şi de cefalosporine, care se pot lega de PBP 1, 2 şi 3, amdinocilina se leagă doar de PBP 2.

Alte peniciline

Productie Comerciala si Unitare

Până în 1944, se presupunea că principiul activ din penicilină era o singură substanţă şi că variația activităţii diferitelor produse se datora cantităţii de inert.

Capitolul 8 # Antibiotice antibacteriene 261 materiale din probe. Acum ştim că în timpul elaborării biologice a antibioticului pot fi produşi mai mulţi compuşi strâns înrudiţi. Aceşti compuşi diferă chimic în porţiunea acidă a lanţului lateral amidic. Variaţiile acestui fragment produc diferenţe în efectul antibioticului şi în proprietăţile fizico-chimice, inclusiv stabilitatea. Astfel, se poate vorbi despre peniciline ca un grup de compuşi şi se poate identifica fiecare penicilină în mod specific. Pe măsură ce fiecare dintre diferitele peniciline a fost prima dată izolată, în Statele Unite au fost folosite denumiri de litere; britanicii au folosit cifre romane.

Peste 30 de peniciline au fost izolate din amestecurile de fermentare. Unele dintre acestea apar în mod natural; altele au fost biosintetizate prin modificarea mediului de cultură pentru a furniza anumiţi precursori care pot fi încorporaţi ca grupări acil. Producţia comercială de peniciline biosintetice astăzi depinde în principal de diferite tulpini de Penicillium notatum şi Penicillium chrysogenum. În ultimii ani, mult mai multe peniciline au fost preparate semisintetic şi, fără îndoială, multe altele vor fi adăugate pe listă în încercarea de a găsi produse superioare.

Deoarece penicilina utilizată pentru prima dată în chimioterapie nu era un compus pur şi prezenta activitate variabilă între probe, a fost necesar să o evalueze prin analiză microbiologică. Procedura de analiză a fost dezvoltată la Oxford, Anglia, iar valoarea a devenit cunoscută sub numele de unitatea Oxford: 1 unitate Oxford este definită ca fiind cea mai mică cantitate de penicilină care va inhiba, in vitro, creşterea unei tulpini de stafilococ în 50 mL de mediu de cultură în condiţii specificate. Acum că penicilina cristalină pură este disponibilă, Farmacopeea Statelor Unite (USP) defineşte unitatea ca fiind activitatea antibiotică a 0,6 fxg de penicilină G sodiu standard de referinţă. Relaţia greutate-unitate a penicilinelor variază cu substituentul acil şi cu sarea formată din acidul liber: 1 mg de penicilină G de sodiu este echivalent cu 1.667 de unităţi, 1 mg de penicilină G procaină este echivalent cu 1.009 de unităţi şi 1 mg de penicilină G de potasiu este echivalent cu 530 de unităţi1.

Producţia comercială de penicilină a crescut semnificativ de la introducerea sa. Pe măsură ce producţia a crescut, costul a scăzut în mod corespunzător. Când penicilina a fost disponibilă pentru prima dată, 100.000 de unităţi s-au vândut cu 20 de dolari. În prezent, aceeaşi cantitate costă mai puţin de un ban. Fluctuaţiile în producţia de peniciline de-a lungul anilor au reflectat schimbări în popularitatea relativă a antibioticelor şi penicilinelor cu spectru larg, dezvoltarea unor tulpini rezistente la penicilină ale mai multor agenţi patogeni, introducerea mai recentă a penicilinelor semisintetice, utilizarea penicilinelor în hrana animalelor şi în scopuri veterinare şi o creştere a problemelor de comercializare extrem de competitive.

Tabelul 8.2 prezintă structura generală a penicilinelor şi leagă structura celor mai familiare cu diferitele lor denumiri.

Nomenclatură

Nomenclatura penicilinelor este oarecum complexă şi foarte greoaie. Există două sisteme de numerotare pentru sistemul heterociclic biciclic fuzionat. Sistemul Chemical Abstracts iniţiază numerotarea cu atomul de sulf şi atribuie azotului inelului poziţia 4. Astfel, penicilinele sunt denumite 4-tia-l-azabiciclo[3.2.0]heptani, conform acestui sistem. Sistemul de numerotare adoptat de USP este inversul procedurii Chemical Abstracts, atribuirea

TABELUL 8.2 Structura penicilinelor

O

K

R—C—NH—CH—CH C(CH3)2

eu? 15 21

CO N CHCOOH

Generic

Nume Nume chimic

Grupul R

Penicilina G Benzilpenicilina

Nume

Amoxicilină

Nume chimic

Grupul R

Penicilina V

Fenoximetilpenicilina

Da-Amino-p-

hidroxibenzilpenicilină

Ciclacilină

meticilină

2,6-dimetoxifenil-
penicilină

1-Aminociclohexil
-penicilina

Nafcilină

Oxacilina

Ampicilină Da-Aminobenzil-

penicilină

2-Etoxi-1-naftil-penicilină

5-Metil-3-fenil-4-izoxazolilpenicilină

Cloxacilină 5-metil-3-(2-clorofenil)-4-izoxazolilpenicilină

Dicloxacilină 5-metil-3-(2,6-

diclorofenil)-4-izoxazolilpenicilină

Carbenicilina a-Carboxibenzil-penicilina

Ticarcilină

Mezlocilină

a-carboxi-3-tienil-
penicilină

Piperacilină a-(4-etil-2,3-dioxo-1-

piperazinilcarbonil- amino)benzilpenicilină

a-(1-metansulfonil-2-oxoimidazolidin-carbonilamino)benzil-penicilină

numărul 1 la atomul de azot şi numărul 4 la atomul de sulf. Au fost adoptate trei forme simplificate de nomenclatură a penicilinei pentru uz general. Primul foloseşte denumirea „penam" pentru sistemul biciclic nesubstituit, inclusiv gruparea amidă carbonil, cu unul dintre sistemele de numerotare de mai sus aşa cum tocmai a fost descris. Astfel, penicilinele sunt desemnate în general conform sistemului Chemical Abstracts ca acizi 5-acilamino-2,2-dimetilpenam-3-carboxilici. Al doilea, văzut mai frecvent în literatura medicală, foloseşte denumirea de „acid penicilanic" pentru a descrie sistemul ciclic cu substituenţi care sunt în general prezenţi (adică, 2,2-dimetil şi 3-carboxil). O a treia formă, urmată în acest capitol,

foloseşte nomenclatura trivială pentru a denumi întreaga porţiune de acid 6-carbonilaminopenicilanic a moleculei penicilină şi apoi distinge compuşii pe baza grupării R a porţiunii acil a moleculei. Astfel, penicilina G este numită benzilpenicilină, penicilina V este fenoximetilpenicilină, meticilina este 2,6-dimetoxifenilpenicilină şi aşa mai departe. În cea mai mare parte, ultimele două sisteme servesc bine pentru denumirea şi compararea structurilor penicilinei apropiate, dar sunt prea restrictive pentru a fi aplicate compuşilor cu substituenţi neobişnuiţi sau derivaţilor modificaţi în ciclu.

Stereochimie

Molecula de penicilină conţine trei atomi de carbon chirali (C-3, C-5 şi C-6). Toate penicilinele sintetice şi semisintetice existente în mod natural şi active microbiologic au

aceeaşi configuraţie absolută despre aceşti trei centre. Atomul de carbon care poartă grupa acilamino (C-6) are configuraţia l, în timp ce carbonul de care este ataşată gruparea carboxil are configuraţia D. Astfel, grupările acilamino şi carboxil sunt trans una faţă de cealaltă, cu prima în orientarea a şi cea din urmă în orientarea /3 în raport cu sistemul inelar penam. Atomii care compun porţiunea acidului 6-aminopenicilanic (6-APA) a structurii sunt derivaţi biosintetic din doi aminoacizi, L-cisteină (S-1, C-5, C-6, C-7 şi 6-amino) şi L-valină (2,2-dimetil, C-2, C-3 N-caril, C-3). Stereochimia absolută a penicilinelor este desemnată 3S:5R:6R, aşa cum se arată mai jos.

Sinteză

Examinarea structurii moleculei de penicilină arată că aceasta conţine un sistem inelar fuzionat de design neobişnuit, structura jB-lactam tiazolidină. Natura inelului jB-lactamic a întârziat elucidarea structurii penicilinei, dar determinarea sa a rezultat dintr-un program de cercetare în colaborare care a implicat grupuri din Marea Britanie şi Statele Unite în anii 1943-1945.14 Încercările de a sintetiza aceşti compuşi au dus, în cel mai bun caz, doar în urme, până când s-au dezvoltat tehnicile de sinteză Sheehan1 şi peptide adaptate la Sheehan15. sinteza penicilinei V. Acest procedeu nu este de natură să înlocuiască procesele de fermentare stabilite deoarece ultima etapă din

Capitolul 8 # Antibioticele antibacteriene 263 seria de reacţii dezvoltă doar 10% până la 12% penicilină. Este un avantaj în cercetare, deoarece oferă un mijloc de obţinere a multor lanţuri de amidă noi, imposibil de realizat până acum prin proceduri de biosinteză.

Alte două dezvoltări au oferit mijloace suplimentare pentru fabricarea de noi peniciline. Un grup de oameni de ştiinţă britanici, Batchelor şi colab.16, au raportat izolarea 6-APA dintr-o cultură de P. chrysogenum. Acest compus poate fi transformat în peniciline prin acilarea grupării 6-amino. Sheehan şi Ferris17 au oferit o altă cale către penicilinele sintetice prin conversia unei peniciline naturale, cum ar fi penicilina G de potasiu, într-un intermediar (Fig. 8.1), din care lanţul lateral acil a fost scindat şi care apoi poate fi tratat pentru a forma peniciline active biologic cu diferite lanţuri laterale noi. Prin aceste procedee, s-au găsit noi peniciline, superioare ca activitate şi stabilitate faţă de cele utilizate anterior pe scară largă

și, fără îndoială, se vor produce și altele. Primele produse comerciale ale acestor activităţi de cercetare au fost fenoxietilpenicilina (feneticilină) (Fig. 8.2) și dimetoxifenilpenicilina (meticilină).

Degradarea chimică

Penicilina comercială timpurie a fost o pulbere amorfă galben-maro care era atât de instabilă încât era necesară refrigerarea pentru a menține un nivel rezonabil de activitate pentru o perioadă scurtă de timp. Procedurile de purificare îmbunătățite au furnizat alb

Figura 8.1 • Conversia penicilinei naturale în penicilină sintetică.

material cristalin utilizat astăzi. Penicilina cristalină trebuie protejată de umiditate, dar când este păstrată uscată, sărurile vor rămâne stabile ani de zile fără refrigerare. Multe peniciline au un gust neplăcut, care trebuie depăşit în formarea formelor de dozare pediatrice. Toate penicilinele naturale sunt puternic dextrogire. Solubilitatea şi alte proprietăţi fizico-chimice ale penicilinelor sunt afectate de natura lanţului lateral acil şi de cationii utilizaţi pentru a face săruri ale acidului. Majoritatea penicilinelor sunt acizi cu valori pKa în intervalul 2,5 până la 3,0, dar unele sunt amfotere. Acizii liberi nu sunt potriviţi pentru administrare orală sau parenterală. Cu toate acestea, sărurile de sodiu şi potasiu ale majorităţii penicilinelor sunt solubile în apă şi uşor absorbite pe cale orală sau parenterală. Sărurile penicilinelor cu baze organice, cum ar fi benzatina, procaina şi hidrabamina, au solubilitate limitată în apă şi sunt, prin urmare, utile ca forme depozit pentru a asigura niveluri sanguine eficiente pe o perioadă lungă de timp în tratamentul infecţiilor cronice. Unele dintre sărurile cristaline ale penicilinelor sunt higroscopice şi trebuie depozitate în recipiente sigilate.

Principala cauză a deteriorării penicilinei este reactivitatea inelului lactamic tensionat, în special la hidroliză. Cursul hidrolizei şi natura produşilor de degradare sunt influenţate de pH-ul soluţiei.18,19 Astfel, gruparea ^-lactam carbonil a penicilinei suferă cu uşurinţă atacul nucleofil al apei sau (în special) ionului hidroxid pentru a forma acidul peniciloic inactiv, care este rezonabil stabil în soluţii neutre până la alcaline, dar în reacţii hidrocarboxice mai departe citite. solutii acide. Alţi nucleofili, cum ar fi hidroxilaminele, alchilaminele şi alcoolii, deschid inelul ^8-lactamic pentru a forma acizii, amidele şi esterii hidroxamici corespunzători. S-a speculat20 că una dintre cauzele alergiei la penicilină poate fi formarea in vivo a proteinelor antigenice peniciloil prin reacţia grupărilor nucleofile (de exemplu, e-amino) pe proteine specifice ale corpului cu gruparea ^-lactamic carbonil. În soluţiile puternic acide (pH <3), penicilina suferă o serie complexă de reacţii care duc la diverşi produşi de degradare inactivi (Fig. 8.3).19 Primul pas pare să implice rearanjarea acidului penicilanic. Acest proces este iniţiat prin protonarea azotului ^-lactamic, urmată de atacul nucleofil al atomului de oxigen acil asupra carbonilului ^-lactamic. Deschiderea ulterioară a

inelului ^-lactamic destabiliza inelul tiazolin, care apoi suferă şi deschiderea inelului catalizat de acid pentru a forma acidul penicilanic. Acesta din urmă este foarte instabil şi suferă două căi majore de degradare. Calea cel mai uşor de înţeles implică hidroliza inelului de oxazolone pentru a forma acidul penamaldic instabil. Deoarece este o enamină, acidul penamaldic se hidrolizează cu uşurinţă în penicilamină (un produs major de degradare) şi acid penalic. A doua cale implică o rearanjare complexă a acidului penicilanic într-un acid penilic printr-o serie de procese intramoleculare care rămân de elucidat complet. Acidul penilic (un acid imidazolin-2-carboxilic) se decarboxilează uşor şi suferă deschiderea inelului hidrolitic în condiţii acide pentru a forma un al doilea produs final major al degradării penicilinei catalizate de acid - acidul peniloic. Acidul peniciloic, principalul produs format în condiţii slab acide până la alcaline (precum şi enzimatice) hidrolitice, nu poate fi detectat ca intermediar în condiţii puternic acide. Cu toate acestea, există în echilibru cu acidul penamaldic şi suferă decarboxilarea în acid pentru a forma acid peniloic. Al treilea produs major al degradării este peniciloaldehida, formată prin decarboxilarea acidului penal (un derivat al malonaldehidei).

Prin controlul pH-ului soluţiilor apoase într-un interval de la 6,0 până la 6,8 şi prin refrigerarea soluţiilor, preparatele apoase ale penicilinelor solubile pot fi păstrate până la câteva săptămâni. Relaţia acestor proprietăţi cu produsele farmaceutice ale penicilinelor a fost revizuită de Schwartz şi Buckwalter.21 Unele sisteme tampon, în special fosfaţii şi citraţii, exercită un efect favorabil asupra stabilităţii penicilinei, independent de efectul pH-ului. Finholt et al.22 au arătat că aceste soluţii tampon pot cataliza degradarea penicilinei, totuşi, dacă pH-ul este ajustat pentru a obţine ionii necesari. Soluţiile hidroalcoolice de penicilină G de potasiu sunt aproximativ la fel de instabile ca soluţiile apoase.23 Deoarece penicilinele sunt inactivate de ionii metalici precum zincul şi cuprul, s-a sugerat că fosfaţii şi citraţii se combină cu aceste metale pentru a preveni existenţa lor ca ioni liberi în soluţie.

De asemenea, agenţii oxidanţi inactivează penicilinele, dar agenţii reducători au un efect redus asupra acestora. Temperatura afectează rata de deteriorare; deşi sărurile uscate sunt stabile la temperatura camerei şi nu necesită refrigerare, încălzirea prelungită inactivează penicilinele.

Degradarea catalizată de acid în stomac contribuie puternic la absorbţia orală slabă a penicilinei. Astfel, eforturile de a obţine peniciline cu proprietăţi farmacocinetice şi microbiologice îmbunătăţite s-au concentrat pe funcţionalităţile acil care ar minimiza sensibilitatea inelului ^-lactamic la hidroliza acidă, menţinând în acelaşi timp activitatea antibacteriană.

Înlocuirea unei grupări atrăgătoare de electroni în poziţia a a benzilpenicilinei stabilizează în mod semnificativ penicilina la hidroliza catalizată de acid. Astfel, fenoximetilpenicilina, a-aminobenzilpenicilina şi a-halobenzilpenicilina sunt semnificativ mai stabile decât benzilpenicilina în soluţii acide. Stabilitatea crescută conferită de astfel de grupări atrăgătoare de electroni a fost atribuită reactivităţii scăzute (nucleofilitatea) a atomului de oxigen carbonil al amidei catenei laterale faţă de participarea la deschiderea inelului ^-lactamic pentru a forma acid penicilenic. Evident, a-aminobenzilpenicilina (ampicilină)

există ca formă protonată în soluţii acide (precum şi neutre), iar grupa de amoniu este cunoscută ca fiind puternic atrăgătoare de electroni.

Rezistenţă bacteriană

Unele bacterii, în special majoritatea speciilor de bacili Gram negativi, sunt rezistente în mod natural la acţiunea penicilinelor. Alte specii în mod normal sensibile pot dezvolta rezistenţă la penicilină (fie prin selecţia naturală a indivizilor rezistenţi, fie prin mutaţie). Cel mai bine înţeles şi, probabil, cel mai important mecanism biochimic al rezistenţei la penicilină este elaborarea bacteriană a enzimelor care inactivează penicilinele. Astfel de enzime, cărora li s-a dat denumirea nespecifică de penicilinaze, sunt de două tipuri generale: ^8- lactamaze şi acilaze. De departe, cele mai importante dintre acestea sunt ^-lactamazele, enzime care catalizează deschiderea hidrolitică a inelului ^-lactamic al penicilinelor pentru a produce acizi peniciloici inactivi. Sinteza ^-lactamazelor bacteriene poate fi sub control cromozomial sau al factorului R plasmidic şi poate fi fie constitutivă, fie inductibilă (stimulată de prezenţa substratului), în funcţie de specia bacteriană. Rezistenţa binecunoscută între tulpinile de Staphylococcus aureus se datorează, aparent, în întregime producţiei unei ^-lactamaze inductibile. Rezistenţă printre gram-negativi

bacilii, totuşi, pot rezulta din alţi „factori de rezistenţă" slab caracterizaţi sau din elaborarea ^-lactamazei constitutive. ^-Lactamazele produse de bacilii Gram negativi par a fi enzime citoplasmatice care rămân în celula bacteriană, în timp ce cele elaborate de S. aureus sunt sintetizate în peretele celular şi eliberate extracelular. /3-lactamazele din diferite specii bacteriene pot fi clasificate24-26 după structura lor, specificităţile de substrat şi inhibitor, proprietăţile lor fizice (de exemplu, pH optim, punct izoelectric, greutate moleculară) şi proprietăţile lor imunologice.

Acilaze specifice (enzime care pot hidroliza lanţul lateral acilamino al penicilinelor) au fost obţinute din mai multe specii de bacterii Gram-negative, dar rolul lor posibil în rezistenţa bacteriană nu a fost bine definit. Aceste enzime îşi găsesc o anumită utilizare comercială în prepararea 6-APA pentru prepararea penicilinelor semisintetice. 6-APA este mai puţin activ şi hidrolizat mai rapid (enzimatic şi neenzimatic) decât penicilina.

Un alt mecanism de rezistenţă important, în special în bacteriile Gram-negative, este scăderea permeabilităţii la peniciline. Învelişul celular în majoritatea bacteriilor Gram-negative este mai complex decât în bacteriile Gram-pozitive. Conţine o membrană exterioară (legată prin punţi de lipoproteine de peretele celular peptidoglican) care nu este prezentă în bacteriile Gram pozitive, care creează o barieră fizică în calea pătrunderii antibioticelor, în special a celor hidrofobe.27 Moleculele hidrofile mici, totuşi, pot traversa membrana exterioară prin pori formaţi din proteine numite porine28. mecanism de rezistenţă la antibiotice. Rezistenţa bacteriană poate rezulta din modificări ale afinităţii PBP-urilor pentru peniciline.29 Legarea modificată a PBP a fost demonstrată la tulpinile de Neisseria gonorrhoeae rezistente la penicilină, care nu sunt producătoare de B-lactamaze,30 şi S. aureus rezistent la meticilină (MRSA).31.

Anumite tulpini de bacterii sunt rezistente la proprietăţile litice ale penicilinelor, dar rămân susceptibile la efectele lor de inhibare a creşterii. Astfel, acţiunea antibioticului a fost transformată din bactericid în bacteriostatic. Acest mecanism de rezistenţă se numeşte toleranţă şi se pare că rezultă din activitatea afectată a autolizinei în bacterie.

Peniciline rezistente la penicilinaza

Disponibilitatea 6-APA la scară comercială a făcut posibilă sinteza a numeroase peniciline semisintetice modificate la nivelul lanţului lateral acilamino. O mare parte din lucrările timpurii efectuate în anii 1960 au fost îndreptate către prepararea de derivaţi care să reziste distrugerii de către ^-lactamaze, în special cele produse de tulpini rezistente la penicilină de S. aureus, care constituiau o problemă de sănătate foarte gravă la acea vreme. În general, creşterea obstacolului steric la carbonul a- al grupei acil a crescut rezistenţa la stafilococ-lactamaza, rezistenţa maximă fiind observată cu substituţia cuaternară.32 Mai fructuoasă din punct de vedere al potenţei antibacteriene a fost totuşi observaţia că «-acil carbonul ar putea face parte dintr-un aromatic (de exemplu, fenil) sau hetero-aromatic (ex. Substituţiile la poziţiile orto ale unui inel fenil (de exemplu, 2,6-dimetoxi [meticilină]) sau poziţia 2 a unui sistem 1-naftil (de exemplu, 2-etoxil [nafcilină]) măresc obstacolul steric al grupării acil şi conferă mai multă rezistenţă jB-lactamaza decât cea arătată de compuşii nesubstituiţi sau mai îndepărtaţi de la poziţiile nesubstituite sau mai îndepărtate. «-carbon. Substituenţii mai voluminosi sunt necesari pentru a conferi rezistenţă eficientă la ^-lactamaze în rândul derivaţilor heterociclici cu cinci membri inele.34 Astfel, membrii familiei 4-izoxazoil penicilinei (de exemplu, oxacilină, cloxacilină şi dicloxacilină) necesită atât 3-aril, cât şi 5-metil (3-aril-metil) (3-aril-metil) şi substituenţi eficienţi ai substituenţilor [3-5-lactază] S. aureus.

Cu toate acestea, creşterea volumului grupei acil nu este lipsită de preţ, deoarece toate penicilinele rezistente la penicilinază disponibile clinic sunt semnificativ mai puţin active decât penicilina G sau penicilina V împotriva majorităţii bacteriilor care nu produc B-lactamaze, în mod normal sensibile la peniciline. Penicilinele rezistente la ^-lactamaze tind să fie molecule comparativ lipofile care nu pătrund bine în bacteriile Gram-negative. Penicilinele izoxazoil, în special cele cu un substituent electronegativ în grupa 3-fenil (cloxacilină, dicloxacilină şi floxacilină), sunt, de asemenea, rezistente la hidroliza catalizată de acid a ^-lactamei, din motivele descrise anterior. Factorii sterici care conferă rezistenţă la ^-lactamaze, totuşi, nu conferă, de asemenea, stabilitate acidului. În consecinţă, meticilina, care are grupări donatoare de electroni (prin rezonanţă) orto la carbonul carbonil, este chiar mai labilă la hidroliza catalizată de acid decât este penicilina G din cauza formării mai rapide a derivatului acidului penicilenic.

Peniciline cu spectru extins

Un alt progres extrem de semnificativ rezultat din prepararea penicilinelor semisintetice a fost descoperirea că introducerea unei grupări ionizate sau polare în poziţia «-a atomului de carbon benzii al catenei laterale a penicilinei G conferă activitate împotriva bacililor Gram negativi. Prin urmare, derivaţii cu o grupare „-amino ionizată, cum ar fi ampicilină şi

amoxicilină, sunt în general eficienţi împotriva unor genuri Gram-negative precum Escherichia, Klebsiella, Haemophilus, Salmonella, Shigella şi Proteus neproducător de indol. În plus, activitatea împotriva speciilor Gram pozitive sensibile la penicilină G este reţinută în mare măsură. Introducerea unei grupe «-amino în ampicilină (sau amoxicilină) creează un centru chiral suplimentar. Extinderea spectrului antibacterian determinată de substituent se aplică numai izomerului D, care este de 2 până la 8 ori mai activ decât izomerul L sau benzilpenicilina (care sunt echiactive) împotriva diferitelor specii ale genurilor de bacili Gram negativi menţionate mai sus.

Baza spectrului extins de activitate asociat grupului de ampicilină nu este legată de inhibarea ^-lactamazei, deoarece ampicilina şi amoxicilina sunt chiar mai labile decât penicilina G la acţiunea jB-lactamazelor elaborate atât de S. aureus, cât şi de diferite specii de bacili Gram negativi, inclusiv tulpinile din grupul ampicilină sensibile. Penicilinele hidrofile, cum ar fi ampicilina, penetrează bacteriile Gramnegative mai uşor decât penicilina G, penicilina V sau meticilină. Se crede că această penetrare selectivă are loc prin canalele porinelor membranei celulare.35

Substituţia cu hidroxi produce, de asemenea, peniciline cu „spectru extins" cu activitate şi stereoselectivitate similare cu cea a grupului ampicilinei. „-hidroxibenzilpenicilinele sunt, totuşi, de aproximativ 2 până la 5 ori mai puţin active decât omologii lor „-aminobenzil corespunzători şi, spre deosebire de acestea din urmă, nu sunt foarte stabile în condiţii acide.

Încorporarea unui substituent acid la atomul de carbon "-benzil al penicilinei G oferă, de asemenea, eficacitate clinică împotriva bacililor Gram negativi şi, în plus, extinde spectrul de activitate pentru a include organisme rezistente la ampicilină. Astfel, «-carboxibenzilpenicilina (carbenicilina) este activă împotriva speciilor Gram negative sensibile la ampicilină şi a bacililor Gram negativi suplimentari din genurile Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Serratia şi Providencia producătoare de indol. Potenţa carbenicilinei împotriva majorităţii speciilor de bacterii Gram-pozitive sensibile la penicilină G este cu câteva ordine de mărime mai mică decât cea a penicilinei G sau a ampicilinei, probabil din cauza pătrunderii mai slabe a unei molecule mai puternic ionizate în aceste bacterii. (Reţineţi că «-aminobenzilpenicilinele există ca zwitterioni pe un interval larg de pH şi, ca atare, sunt considerabil mai puţin polare decât carbenicilina.) Această polaritate crescută este aparent un avantaj pentru pătrunderea carbenicilinei prin învelişul celular al bacteriilor Gram-negative prin canalele porinelor.35

Carbenicilina este activă atât împotriva tulpinilor de bacterii Gramnegative producătoare de ^-lactamaze, cât şi împotriva tulpinilor neproducătoare de B-lactamaze. Este oarecum rezistentă la câteva dintre jB-lactamazele produse de bacteriile Gram-negative, în special membrii familiei Enterobacteriaceae.36 Rezistenţa la ^-lactamazele elaborate de bacteriile Gram-negative, prin urmare, poate fi o componentă importantă a activităţii carbenicilinei împotriva unor organisme rezistente la ampicilină. ^-Lactamazele produse de Pseudomonas spp., cu toate acestea, hidrolizează uşor carbenicilina. Deşi carbenicilina este, de asemenea, oarecum rezistentă la ^-lactamaza stafilococică, este considerabil mai puţin decât meticilina

sau penicilinele isoxazoil, iar activitatea sa antistafilococică inerentă este mai puţin impresionantă decât cea a penicilinelor rezistente la penicilinază. Penicilinele rezistente la penicilinază, în ciuda rezistenţei lor la majoritatea P-lactamazelor, au totuşi lipsa de activitate a penicilinei G împotriva bacililor Gram negativi, în primul rând din cauza incapacităţii de a pătrunde în învelişul celulei bacteriene.

În comparaţie cu antibioticele aminoglicozide, potenţa carbenicilinei împotriva bacililor Gram negativi precum Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris şi Klebsiella pneumoniae este mult mai puţin impresionantă. Sunt necesare doze mari parenterale pentru a atinge concentraţii bactericide în plasmă şi ţesuturi. Toxicitatea scăzută a carbenicilinei (şi a penicilinelor în general), totuşi, permite de obicei (în absenţa alergiei) utilizarea unor astfel de doze mari fără efecte nefavorabile. În plus, carbenicilina (şi alte peniciline), atunci când sunt combinate cu aminoglicozide, exercită o acţiune bactericidă sinergică împotriva speciilor bacteriene sensibile la ambii agenţi, permiţând frecvent utilizarea unei doze mai mici de aminoglicozidă mai toxică decât este necesară în mod normal pentru tratamentul unei infecţii care pune viaţa în pericol. Incompatibilitatea chimică a penicilinelor şi aminoglicozidelor impune ca cele două antibiotice să fie administrate separat; în caz contrar, ambele sunt inactivate. Iyengar et al.37 au arătat că are loc acilarea grupărilor amino din aminoglicozidă de către ^-lactama penicilinei.

Spre deosebire de situaţia cu ampicilină, introducerea asimetriei la carbonul a-benzil în carbenicilină conferă o stereoselectivitate mică sau deloc a acţiunii antibacteriene; enantiomerii individuali sunt aproape la fel de activi şi epimerizaţi uşor la racemat în soluţie apoasă. Deoarece este un derivat al acidului fenilmalonic, carbenicilina se decarboxilează uşor în benzilpenicilină în prezenţa acidului; prin urmare, nu este activ (ca carbenicilina) pe cale orală şi trebuie administrat parenteral. Esterificarea grupării a-carboxil (de exemplu, ca ester 5-indanil) protejează parţial compusul de distrugerea catalizată de acid şi furnizează un derivat activ oral care este hidrolizat la carbenicilină în plasmă. Nivelurile plasmatice ale carbenicilinei libere atinse prin administrarea orală a unor astfel de esteri, totuşi, pot să nu fie suficiente pentru tratamentul eficient al infecţiilor grave cauzate de unele specii de bacili Gram negativi, cum ar fi P. aeruginosa.

O serie de peniciline substituite cu a-acilureido, exemplificate prin azlocilină, mezlocilină şi piperacilină, prezintă o activitate mai mare împotriva anumitor bacili Gram negativi decât carbenicilina. Deşi acilureidopenicilinele sunt derivaţi acilaţi ai ampicilinei, spectrul de activitate antibacterian al grupului seamănă mai mult cu cel al carbenicilinei. Acilureidopenicilinele sunt, totuşi, superioare carbenicilinei faţă de Klebsiella spp., Enterobacter spp. şi P. aeruginosa. Această activitate sporită aparent nu se datorează rezistenţei la j8-lactamaze, deoarece atât ^8-lactamazele inductibile, cât şi mediate de plasmidii hidrolizează aceste peniciline. Pătrunderea mai uşoară prin învelişul celular al acestor specii bacteriene este cea mai probabilă explicaţie pentru potenţa mai mare. Acilureidopenicilinele, spre deosebire de ampicilină, sunt instabile în condiţii acide; prin urmare, acestea nu sunt disponibile pentru administrare orală.

Legarea proteinelor

Natura lanţului lateral acilamino determină, de asemenea, măsura în care penicilinele sunt legate de proteinele plasmatice. Studiile privind relaţia cantitativă structură-activitate (QSAR) ale legării penicilinelor de serul uman38,39 indică faptul că grupările hidrofobe (dependenţă pozitivă) din lanţul lateral par a fi în mare măsură responsabile pentru legarea crescută de proteinele serice. Penicilinele cu substituenţi polari sau ionizaţi în lanţul lateral prezintă fracţiuni scăzute până la intermediare de legare la proteine. În consecinţă, ampicilină, amoxicilină şi ciclacilină se leagă de proteine în proporţie de 25% până la 30%, iar carbenicilina şi ticarcilina prezintă o legare de proteine de 45% până la 55%. Cei cu substituenţi nepolari, lipofili (nafcilină şi isoxazoil peniciline) sunt legaţi de proteine în proporţie de peste 90%. Penicilinele cu grupări acil mai puţin complexe (benzilpenicilină, fenoximetilpenicilină şi meticilină) se încadrează în intervalul de la 35% la 80%. Se crede că legarea de proteine restricţionează disponibilitatea tisulară a medicamentelor dacă fracţiunea legată este suficient de mare; astfel, distribuţia tisulară a penicilinelor din grupul puternic legat poate fi inferioară celei a altor peniciline. Totuşi, asemănarea timpilor de înjumătăţire biologic pentru diferite peniciline indică faptul că legarea proteinelor plasmatice are un efect redus asupra duratei de acţiune. Toate penicilinele disponibile comercial sunt secretate activ de sistemul de transport activ renal pentru anioni. Natura reversibilă a legării proteinelor nu concurează eficient cu procesul activ de secreţie tubulară.

Alergie la peniciline

Reacţiile alergice la diferite peniciline, variind ca severitate, de la o varietate de erupţii cutanate şi ale membranelor mucoase până la febra medicamentelor şi anafilaxia, constituie problema majoră asociată cu utilizarea acestei clase de antibiotice. Estimările situează prevalenţa hipersensibilităţii la penicilină G în întreaga lume între 1% şi 10% din populaţie. În Statele Unite şi în alte ţări industrializate, este mai aproape de cifra mai mare, clasând penicilina drept cea mai frecventă cauză de alergie indusă de medicamente. Penicilinele care sunt cel mai frecvent implicate în reacţiile alergice sunt penicilina G şi ampicilina. Cu toate acestea, s-a raportat că aproape toate penicilinele disponibile comercial provoacă astfel de reacţii; de fapt, a fost demonstrată sensibilitatea încrucişată între majoritatea claselor chimice de derivaţi ai acidului 6-acilaminopenicilanic.40

Mecanismele chimice prin care preparatele de penicilină devin antigenice au fost studiate pe larg.20 Dovezile sugerează că penicilinele sau produşii lor de rearanjare formaţi in vivo (de exemplu, acizii penicilenici)41 reacţionează cu grupările lizinei e-amino ale proteinelor pentru a forma proteine peniciloil, care sunt determinanţi antigenici majori. V a indicat o incidenţă mai mare a reacţiilor alergice cu preparatele amorfe nepurificate decât cu formele cristaline foarte purificate, sugerând că cantităţi mici de proteine peniciloil extrem de antigenice prezente în probele nepurificate au fost o cauză. Impurităţile polimerice din formele de dozare de ampicilină au fost implicate ca posibili determinanţi antigenici şi o posibilă explicaţie pentru frecvenţa ridicată a reacţiilor alergice cu această penicilină semisintetică particulară. Se ştie că ampicilina suferă reacţii de polimerizare dependente de pH (în special în soluţii concentrate) care implică atacul nucleofil al grupării amino a catenei

laterale a unei molecule asupra atomului de carbon carbonil ^-lactam al unei a doua molecule şi aşa mai departe.44 Frecvenţa înaltă a antigenicităţii prezentată de polimerii de ampicilină, împreună cu

izolarea şi caracterizarea lor în unele preparate cu ampicilină, susţine teoria conform căreia acestea pot contribui la alergia indusă de ampicilină.45

Clasificare

Pentru clasificarea penicilinelor au fost folosite diferite denumiri, pe baza surselor lor, a chimiei, a proprietăţilor farmacocinetice, a rezistenţei la spectrul de activitate enzimatic şi a utilizărilor clinice (Tabelul 8.3). Astfel, penicilinele pot fi biosintetice, semisintetice sau (potenţial) sintetice; rezistent la acid sau nu; oral sau (numai) activ parenteral; si rezistent la /3-lactamaze (penicilinaze) sau nu. Ele pot avea un spectru îngust, intermediar, larg sau extins de activitate antibacteriană şi pot fi destinate utilizării clinice multifuncţionale sau limitate. Denumirile spectrului de activitate ca îngust, intermediar, larg sau extins sunt relative şi nu implică neapărat amploarea aplicării terapeutice. Într-adevăr, clasificarea penicilinei G ca un antibiotic cu „spectru îngust" are sens doar în raport cu alte peniciline. Deşi penicilinele rezistente la ^-lactamaze au un spectru de activitate similar cu cel al penicilinei G, ele sunt în general rezervate pentru tratamentul infecţiilor cauzate de S. aureus rezistent la penicilină G, producătoare de jB-lactamaze, deoarece activitatea lor împotriva majorităţii bacteriilor sensibile la penicilină G este semnificativ inferioară. În mod similar, carbenicilina şi ticarcilina sunt de obicei rezervate pentru tratamentul infecţiilor cauzate de bacili Gram negativi rezistenţi la ampicilină deoarece nu oferă niciun avantaj (şi au unele dezavantaje) faţă de ampicilină sau penicilina G în infecţiile sensibile la acestea.

Produse

Penicilina G

De ani de zile, cea mai populară penicilină a fost penicilina G sau benzilpenicilina. De fapt, cu excepţia pacienţilor alergici la aceasta, penicilina G rămâne agentul de alegere pentru tratamentul mai multor tipuri diferite de infecţii bacteriene decât orice alt antibiotic. A fost făcut disponibil pentru prima dată ca săruri solubile în apă de potasiu, sodiu şi calciu. Aceste săruri ale penicilinei sunt inactivate de sucul gastric şi nu sunt eficiente atunci când sunt administrate pe cale orală decât dacă sunt antiacide, cum ar fi carbonat de calciu, hidroxid de aluminiu şi trisilicat de magneziu; sau se adaugă un tampon puternic, cum ar fi citrat de sodiu. De asemenea, pentru că penicilina se absoarbe slab din tractul intestinal, dozele orale trebuie să fie foarte mari, de aproximativ cinci ori cantitatea necesară cu administrarea parenterală. Doar după ce producţia de penicilină a crescut suficient pentru a face disponibilă penicilina la preţ scăzut, formele de dozare orale au devenit populare. Sărurile de potasiu şi sodiu solubile în apă sunt utilizate pe cale orală şi parenterală pentru a obţine rapid concentraţii plasmatice mari de penicilină G. Sarea de potasiu mai solubilă în apă este de obicei preferată atunci când sunt necesare doze mari. Situaţiile în care hiperkaliemia este un pericol, totuşi, ca în insuficienţa renală, necesită utilizarea sării de sodiu; sarea de

potasiu este preferată pentru pacienţii cu diete fără sare sau cu afecţiuni cardiace congestive.

Eliminarea rapidă a penicilinei din fluxul sanguin prin rinichi prin secreţie tubulară activă şi necesitatea menţinerii unei concentraţii eficiente în sânge au condus la dezvoltarea formelor „de depozit" ale acestui medicament. Suspensiile de penicilină în ulei de arahide sau ulei de susan cu ceară de albine albă au fost utilizate mai întâi pentru a prelungi durata formelor injectate de penicilină. Această formă de dozare a fost înlocuită cu o suspensie în ulei vegetal, la care s-a adăugat monostearat de aluminiu sau distearat de aluminiu. Astăzi, majoritatea formelor de depozit sunt suspensii de săruri de amină cu greutate moleculară mare ale penicilinei într-o bază similară.

Penicilina G Procaina

Prima sare de amină utilizată pe scară largă a penicilinei G a fost făcută cu procainã. Penicilina G procaina (Crysticilin, Duracillin, Wycillin) poate fi obţinută cu uşurinţă din penicilină G sodică prin tratament cu clorhidrat de procainã. Această sare este considerabil mai puţin solubilă în apă decât sărurile metalelor alcaline, necesitând aproximativ 250 ml pentru a dizolva 1 g. Penicilina liberă este eliberată numai pe măsură ce compusul se dizolvă şi se disociază. Are o activitate de 1.009 unităţi/mg. Un număr mare de preparate pentru injectare cu penicilină G procainã sunt disponibile comercial. Cele mai multe dintre acestea sunt fie suspensii în apă la care s-au adăugat un agent de dispersie sau suspendare adecvat, un tampon şi un conservant, fie suspensii în ulei de arahide sau ulei de susan care au fost gelificate prin adăugarea de monostearat de aluminiu 2%. Unele produse comerciale sunt amestecuri de penicilina G potasiu sau sodiu cu penicilina G procaina; sarea solubilă în apă asigură dezvoltarea rapidă a unei concentraţii plasmatice mari de penicilină, iar sarea insolubilă prelungeşte durata efectului.

Penicilina G Benzatina

Deoarece penicilina G benzatina, N,N'-dibenziletilendiamină dipenicilina G (Bicilină, Permapen), este sarea unei diamine, 2 moli de penicilină sunt disponibili din fiecare moleculă. Este foarte insolubil în apă, fiind nevoie de aproximativ 3.000 ml pentru a dizolva 1 g. Această proprietate conferă compusului o mare stabilitate şi o durată prelungită a efectului. La pH-ul sucului gastric, este destul de stabil, iar aportul alimentar nu interferează cu absorbţia acestuia. Este disponibil sub formă de tablete şi în mai multe preparate parenterale. Activitatea penicilinei G benzatinei este echivalentă cu 1.211 unităţi/mg.

Mai multe alte amine au fost folosite pentru a face săruri de penicilină, iar cercetările continuă pe acest subiect. Alte amine care au fost utilizate includ 2-cloroprocaina; LN-metil-1,2-difenil-2-hidroxietilamină (L-efenamină); dibenzilamină; tripelenamină (Pyribenzamină); şi N,NZ-bis-(dehidroabietil)etilendiamină (hidrabamină).

Penicilina V

În 1948, Behrens et al.46 au raportat penicilina V, fenoximetilpenicilina (Pen Vee, V-Cillin) ca produs biosintetic. Abia în 1953, însă, valoarea sa clinică a fost recunoscută de unii oameni de ştiinţă europeni. De atunci, s-a bucurat de o utilizare largă datorită rezistenţei sale la hidroliză de către sucul gastric şi a capacităţii sale de a produce concentraţii uniforme în sânge (când este administrat oral). Acidul liber necesită aproximativ 1.200 ml de apă pentru a dizolva 1 g şi are o activitate de 1.695 unităţi/mg. Pentru soluţiile parenterale se foloseşte de obicei sarea de potasiu. Această sare este foarte solubilă în apă. Soluţiile sale se fac din sarea uscată în momentul administrării. Sunt de asemenea disponibile forme de dozare orală ale sării de potasiu, oferind concentraţii plasmatice rapide şi eficiente ale acestei peniciline. Sarea fenoximetilpenicilinei cu N,N'-bis(dehidroabietil)etilendiamină (hidrabamină, Compocilină-V) oferă o formă cu acţiune foarte lungă a acestui compus. Insolubilitatea sa ridicată în apă îl face un compus de dorit pentru suspensiile apoase utilizate ca forme de dozare orale lichide.

Meticilina de sodiu

În cursul anului 1960, a fost introdusă pentru uz medicinal meticilina sodică, 2,6-dimetoxifenilpenicilină sodică (Staphcillin), a doua penicilină produsă ca urmare a cercetărilor care au dezvoltat analogi sintetici.

Prin reacţia clorurii de 2,6-dimetoxibenzoil cu 6-APA se formează acid 6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilanic. Sarea de sodiu este un solid alb, cristalin, extrem de solubil în apă, formând soluţii limpezi, neutre. Ca şi în cazul altor peniciline, este foarte sensibil la umiditate, pierzându-şi aproximativ jumătate din activitate în 5 zile la temperatura camerei. Refrigerarea la 5°C reduce pierderea de activitate la aproximativ 20% în aceeaşi perioadă. Soluţiile preparate pentru utilizare parenterală pot fi păstrate până la 24 de ore dacă sunt refrigerate. Este extrem de sensibil la acid (un pH de 2 determină o pierdere de activitate de 50% în 20 de minute); astfel, nu poate fi utilizat pe cale orală.

Meticilina de sodiu este deosebit de rezistentă la inactivarea de către penicilinaza găsită în stafilococi şi ceva mai rezistentă decât penicilina G la penicilinaza din Bacillus cereus. Meticilina şi multe alte peniciline rezistente la penicilină induc formarea penicilinazei, o observaţie care are implicaţii cu privire la utilizarea acestor agenţi în tratamentul infecţiilor sensibile la penicilină G. În mod clar, utilizarea unei peniciline rezistente la penicilinază nu ar trebui să fie urmată de penicilina G.

Absenţa grupării benzil metilen a penicilinei G şi protecţia sterica oferită de grupările 2- şi 6-metoxi fac ca acest compus să fie deosebit de rezistent la hidroliza enzimatică.

Meticilina sodică a fost introdusă pentru utilizare în tratamentul infecţiilor stafilococice cauzate de tulpini rezistente la alte peniciline. Se recomandă să nu fie utilizat în terapia generală, pentru a evita posibila dezvoltare pe scară largă a organismelor rezistente la acesta.

Incidenţa nefritei interstiţiale, o reacţie probabilă de hipersensibilitate, este mai mare cu meticilină decât cu alte peniciline.

Oxacilină de sodiu

Oxacilina de sodiu, (5-metil3-fenil-4-izoxazolil)penicilina de sodiu monohidrat (Prostaphlin), este sarea unei peniciline semisintetice care este foarte rezistentă la inactivarea de către penicilinază. Aparent, efectele sterice ale grupărilor 3-fenil şi 5-metil ale inelului izoxazolil împiedică legarea acestei peniciline la situsul activ ^-lactamază şi, prin urmare, protejează inelul lactam de degradare în aproape acelaşi mod cum a fost sugerat pentru meticilină. De asemenea, este relativ rezistent la hidroliza acidă şi, prin urmare, poate fi administrat oral cu efect bun.

Dicloxacilină sodică

Se presupune că înlocuirea atomilor de clor de pe ambii atomi de carbon orto la poziţia de ataşare a inelului fenil la inelul izoxazol se presupune că îmbunătăţeşte şi mai mult stabilitatea congenerului oxacilinei dicloxacilină sodică, [3-(2,6-diclorfenil)-5-metil-4-izoxazolil]penicilin (panicicilin) sodiu, penicilicilin) şi să producă concentraţii plasmatice mari ale acestuia. Proprietăţile sale medicinale şi utilizarea sunt similare cu cele ale cloxacilinei sodice. Substituţia progresivă cu halogen, totuşi, creşte, de asemenea, fracţia legată de proteine din plasmă, reducând potenţial concentraţia de antibiotic liber în plasmă şi ţesuturi. Proprietăţile sale medicinale şi utilizarea sunt aceleaşi cu cele ale cloxacilinei sodice.

Oxacilina de sodiu, care este disponibilă sub formă de capsule, este destul de bine absorbită din tractul gastro-intestinal (GI), în special la pacienţii aflaţi în jeun. Nivelurile plasmatice eficiente de oxacilină sunt obţinute în aproximativ 1 oră, dar în ciuda legării extinse de proteinele plasmatice, aceasta este excretată rapid prin rinichi. Oxacilina experimentează un metabolism de primă trecere în ficat la derivatul 5-hidroximetil. Acest metabolit are activitate antibacteriană comparabilă cu cea a oxacilinei, dar se leagă mai puţin de proteine şi se excretă mai rapid. Analogii halogenaţi cloxacilină, dicloxacilină şi floxacilină prezintă mai puţină hidroxilare 5-metil.

Utilizarea oxacilinei şi a altor izoxazolilpeniciline ar trebui limitată la tratamentul infecţiilor cauzate de stafilococi rezistenţi la penicilina G. Deşi spectrul lor de activitate este similar cu cel al penicilinei G, izoxazolilpenicilinele sunt, în general, inferioare acesteia, iar fenoximetilpenicilinele pentru tratamentul bacteriilor infecţioase cauzate de peniciline G. Deoarece izoxazolilpenicilinele provoacă reacţii alergice similare cu cele produse de alte peniciline, acestea trebuie utilizate cu mare precauţie la pacienţii sensibili la penicilină.

Cloxacilina de sodiu

Atomul de clor orto la poziţia de ataşare a inelului fenil la inelul izoxazol îmbunătăţeşte activitatea cloxacilinei de sodiu, [3-(o-clorofenil)-5-metil-4-izoxazolil]penicilinei de sodiu monohidrat (Tegopen), faţă de cea a oxacilinei, nu prin creşterea activităţii sale intrinseci orale, ci prin creşterea activităţii sale antibacteriene, ci prin creşterea absorbţiei sale orale. nivelurile plasmatice. În aproape toate celelalte privinţe, seamănă cu oxacilina.

Nafcilină de sodiu

Nafcilina de sodiu, 6-(2-etoxi-1-naftil)penicilina de sodiu (Unipen), este o alta penicilina semisintetica care a rezultat din cautarea compusilor rezistenti la penicilinaza. La fel ca meticilina, nafcilina are substituenţi în poziţii orto până la punctul de ataşare a inelului aromatic la grupa carboxamidă a penicilinei. Fără îndoială, gruparea etoxi şi al doilea inel al grupului naftalinei joacă roluri sterice în stabilizarea nafcilinei împotriva penicilinazei. S-a raportat că structuri foarte asemănătoare produc rezultate similare în unele 2-bifenilpeniciline substituite.33

Spre deosebire de meticilină, nafcilină este suficient de stabilă în acid pentru a permite utilizarea sa prin administrare orală. Atunci când este administrat pe cale orală, absorbţia sa este oarecum lentă şi incompletă, dar niveluri plasmatice satisfăcătoare pot fi atinse în aproximativ 1 oră. Cantităţi relativ mici sunt excretate prin rinichi; cea mai mare parte este excretată în bilă. Chiar dacă poate apărea o oarecare reabsorbţie ciclică din intestin,

nafcilină administrată pe cale orală trebuie readministrată la fiecare 4 până la 6 ore. Această sare este uşor solubilă în apă şi poate fi administrată intramuscular sau intravenos pentru a obţine rapid concentraţii plasmatice mari pentru tratamentul infecţiilor grave.

Nafcilina de sodiu poate fi utilizată în infecţii cauzate exclusiv de stafilococi rezistenţi la penicilină G sau atunci când sunt prezenţi şi streptococi. Deşi este recomandat să fie utilizat exclusiv pentru astfel de infecţii rezistente, nafcilina este eficientă şi împotriva pneumococilor şi a streptococilor hemolitici de grup A ^. Deoarece, ca şi alte peniciline, poate provoca reacţii adverse alergice, trebuie administrat cu grijă.

Ampicilină

Ampicilina, acidul 6-[D-«-aminofenilacetamido]penicilanic, D-«-aminobenzilpenicilina (Penbritn, Polycillin, Omnipen, Amcill, Principen), îndeplineşte un alt obiectiv al cercetării penicilinelor semisintetice – un spectru antibacterian mai larg decât cel al penicilinei G. sunt sensibile la alte peniciline şi este mai activă împotriva unor bacterii şi enterococi Gram-negative decât alte peniciline. Evident, grupa «-amino joacă un rol important în activitatea mai largă, dar mecanismul acţiunii sale este necunoscut. S-a sugerat că gruparea amino conferă capacitatea de a traversa barierele peretelui celular care sunt impenetrabile altor peniciline. d-(—)-Ampicilina, preparată din acid d-(—)-«-aminofenilacetic, este semnificativ mai activă decât L-(+)-ampicilina.

HO^0

Ampicilina nu este rezistentă la penicilinază şi produce reacţii alergice şi alte efecte nefavorabile întâlnite la pacienţii sensibili la penicilină. Deoarece astfel de reacţii sunt relativ rare, totuşi, poate fi utilizat pentru a trata infecţiile cauzate de bacili Gram negativi pentru care un antibiotic cu spectru larg, cum ar fi o tetraciclină sau cloramfenicol, poate fi indicat, dar nu este preferat din cauza reacţiilor nedorite sau a lipsei efectului bactericid. Cu toate acestea, ampicilina nu este atât de activă încât să fie utilizată ca antibiotic cu spectru larg, în acelaşi mod ca şi tetraciclinele. Este deosebit de util pentru tratamentul infecţiilor acute ale tractului urinar cauzate de E. coli sau Proteus mirabilis şi este agentul de elecţie împotriva infecţiilor cu Haemophilus influenzae. Ampicilina, împreună cu probenecidul, pentru a inhiba excreţia sa tubulară activă, a devenit un tratament de elecţie pentru gonoree în ultimii ani. Cu toate acestea, tulpinile producătoare de jB-lactamaze de bacterii Gram-negative care sunt foarte rezistente la ampicilină par să crească în populaţia lumii. Ameninţarea reprezentată de astfel de tulpini rezistente este deosebit de mare cu H. influenzae şi N. gonorrhoeae, deoarece există puţine terapii alternative pentru infecţiile cauzate de aceste organisme. Absorbţia incompletă şi excreţia concentraţiilor eficiente în bilă pot contribui la eficacitatea ampicilinei în tratamentul salmonelozei şi shigelozei.

Ampicilina este solubilă în apă şi stabilă în acid. Gruparea «-amino protonată a ampicilinei are un pKa de 7,3,46 şi astfel este protonată extensiv în medii acide, ceea ce explică stabilitatea ampicilinei la hidroliza acidă şi instabilitatea la hidroliza alcalină. Se administrează pe cale orală şi este absorbit din tractul intestinal pentru a produce concentraţii plasmatice maxime în aproximativ 2 ore. Dozele orale trebuie repetate aproximativ la fiecare 6 ore, deoarece se excretă rapid şi nemodificat prin rinichi. Este disponibil sub formă de pulbere albă, cristalină, anhidră, care este puţin solubilă în apă sau ca trihidrat cristalin incolor sau uşor colorat, care este solubil în apă. Fiecare formă poate fi utilizată pentru administrare orală, în capsule sau sub formă de suspensie. Afirmaţiile anterioare cu privire la niveluri plasmatice mai mari pentru forma anhidră decât pentru trihidrat după administrare orală au fost contestate.47,48 Sarea de sodiu albă, cristalină este foarte solubilă în apă, iar soluţiile injectabile trebuie administrate în decurs de 1 oră de la preparare.

Clorhidrat de bacampicilină

Clorhidratul de bacampicilină (Spectrobid) este sarea clorhidrat a esterului 1-etoxicarboniloxietil al ampicilinei. Este un promedicament al ampicilinei fără activitate antibacteriană. După absorbţia orală, bacampicilina este hidrolizată rapid de esterazele din plasmă pentru a forma ampicilină.

Absorbţia orală a bacampicilinei este mai rapidă şi completă decât cea a ampicilinei şi mai puţin afectată de alimente. Nivelurile plasmatice ale ampicilinei din bacampicilină orală le depăşesc pe cele ale ampicilinei sau amoxicilinei orale în primele 2,5 ore, dar după aceea sunt aceleaşi ca ale ampicilină şi amoxicilină.49 Nivelurile plasmatice eficiente sunt menţinute timp de 12 ore, permiţând dozarea de două ori pe zi.

Amoxicilină

Amoxicilina, acidul 6-[d-(—)-«-amino-p-hidroxifenilacetamido] penicilanic (Amoxil, Larotid, Polymox), o penicilină semisintetică introdusă în 1974, este pur şi simplu analogul p-hidroxi al ampicilinei, preparat prin acilarea 6-fenilglicinei cu hidroxi-APA.

Spectrul său antibacterian este aproape identic cu cel al ampicilinei şi, ca şi ampicilinei, este rezistent la acid, susceptibil la hidroliza alcalină şi jB-lactamazei şi slab legat de proteine. Rapoartele clinice timpurii au indicat că amoxicilina administrată pe cale orală posedă avantaje semnificative faţă de ampicilină, inclusiv o absorbţie gastro-intestinală mai completă pentru a da niveluri mai ridicate în plasmă şi urină, mai puţină diaree şi un efect redus sau deloc al alimentelor asupra absorbţiei. Se pare că amoxicilina este mai puţin

eficientă decât ampicilina în tratamentul dizenteriei bacilare, probabil din cauza absorbţiei sale gastro-intestinale mai mari. Dovezi considerabile sugerează că absorbţia orală a penicilinelor „-aminobenzil-substituite (de exemplu,

ampicilină şi amoxicilină) şi cefalosporine sunt, cel puţin parţial, mediate de purtători51, explicând astfel activitatea lor orală în general superioară.

Amoxicilina este o pulbere cristalină fină, de culoare albă până la aproape albă, care este puţin solubilă în apă. Este disponibil în diferite forme de dozare orală. Suspensiile apoase sunt stabile timp de 1 săptămână la temperatura camerei.

Carbenicilina disodica, sterila

Carbenicilina disodică, a-carboxibenzilpenicilina disodică (Geopen, Pyopen), este o penicilină semisintetică eliberată în Statele Unite în 1970, care a fost introdusă în Anglia şi raportată pentru prima dată de Ancred şi colab.52 în 1967. Examinarea structurii sale arată că este mai degrabă diferită de grupul ampicilic decât cel ionizant. grupare amino substituită pe atomul de carbon ^ al catenei laterale benzii. Carbenicilina are o gamă largă de activitate antimicrobiană, mai largă decât orice altă penicilină cunoscută, o proprietate atribuită grupului carboxil unic. S-a propus că gruparea carboxil îmbunătăţeşte penetrarea moleculei prin barierele peretelui celular al bacililor Gram negativi, în comparaţie cu alte peniciline.

Carbenicilina nu este stabilă în acizi şi este inactivată de penicilinază. Este un derivat al acidului malonic şi, ca atare, se decarboxilează uşor la penicilina G, care este acidă labilă. Soluţiile de sare disodica trebuie să fie proaspăt preparate, dar, atunci când sunt refrigerate, pot fi păstrate timp de 2 săptămâni. Trebuie administrat prin injecţie şi de obicei se administrează intravenos.

Carbenicilina a fost eficientă în tratamentul infecţiilor sistemice şi ale tractului urinar cauzate de P. aeruginosa, Proteus spp. producătoare de indol şi Providencia spp., toate fiind rezistente la ampicilină. Toxicitatea scăzută a carbenicilinei, cu excepţia sensibilităţii alergice, permite utilizarea unor doze mari în infecţii grave. Majoritatea medicilor preferă să utilizeze o combinaţie de carbenicilină şi gentamicină pentru infecţii grave pseudomonale şi coliforme mixte. Cele două antibiotice sunt însă incompatibile chimic şi nu trebuie combinate niciodată într-o soluţie intravenoasă.

Carbenicilină Indanil Sodiu

Eforturile de a obţine forme active de carbenicilină pe cale orală au condus la eventuala eliberare a esterului 5-indanil carbenicilin indanil, acid 6-[2-fenil-2-(5-indaniloxicarbonil)acetamido]penicilanic (Geocilină), în 1972. Aproximativ 40% din doza orală de carbenicidan este absorbită în mod uzual. După absorbţie, esterul este hidrolizat

rapid de esterazele plasmatice şi tisulare pentru a produce carbenicilină. Astfel, deşi esterul foarte lipofil şi foarte legat de proteine are activitate in vitro comparabilă cu cea a carbenicilinei, activitatea sa in vivo se datorează carbenicilinei. Indanil carbenicilina oferă astfel o alternativă activă oral pentru tratamentul infecţiilor sistemice şi ale tractului urinar sensibile la carbenicilină cauzate de Pseudomonas spp., Proteus spp. indol-pozitiv şi specii selectate de bacili Gram negativi.

Studiile clinice cu indanil carbenicilină au evidenţiat o frecvenţă relativ mare a simptomelor gastrointestinale (greaţă, vărsături ocazionale şi diaree). Pare îndoielnic că dozele mari necesare pentru tratamentul infecţiilor sistemice grave ar putea fi tolerate de majoritatea pacienţilor. Indanil carbenicilina apare sub formă de sare de sodiu, o pulbere albă, amară, care este liber solubilă în apă. Este stabil în acid. Ar trebui protejat de umiditate pentru a preveni hidroliza esterului.

Ticarcilină disodică, sterilă

Ticarcilin disodic, a-carboxi-3-tienilpenicilina (Ticar), este un izoster al carbenicilinei în care gruparea fenil este înlocuită cu o grupare tienil. Acest derivat semisintetic de penicilină, ca şi carbenicilina, este instabil în acid şi, prin urmare, trebuie administrat parenteral. Este similar cu carbenicilina în spectrul antibacterian şi proprietăţile farmacocinetice. Se susţin două avantaje pentru ticarcilina:

proprietăţi farmacocinetice puţin mai bune, inclusiv niveluri serice mai mari şi o durată mai lungă de acţiune; şi

potenţă mai mare in vitro împotriva mai multor specii de bacili Gramnegativi, în special P. aeruginosa şi Bacteroides fragilis. Aceste avantaje pot fi cruciale în tratamentul infecţiilor grave care necesită terapie cu doze mari.

Mezlocilină sodică, sterilă

Mezlocilina (Mezlin) este o acilureidopenicilină cu un spectru antibacterian asemănător cu cel al carbenicilinei şi ticarcilinei; cu toate acestea, există unele diferenţe majore. Este mult mai activ împotriva majorităţii Klebsiella spp., P. aeruginosa, bacteriilor anaerobe (de exemplu, Streptococcus faecalis şi B. fragilis) şi H. influenzae. Este recomandat pentru tratamentul infecţiilor grave cauzate de aceste organisme.

Mezlocilina nu este în general eficientă împotriva bacteriilor producătoare de /3-lactamaze şi nici nu este activă pe cale orală. Este disponibil sub formă de sare de sodiu albă, cristalină, solubilă în apă, pentru injecţie. Soluţiile trebuie preparate proaspăt şi, dacă nu sunt utilizate în 24 de ore, refrigerate. Mezlocilina şi alte acilureidopeniciline, spre deosebire de carbenicilina, prezintă o farmacocinetică neliniară. Nivelurile plasmatice maxime, timpul de înjumătăţire şi aria sub curba timpului cresc odată cu creşterea dozei. Mezlocilina are un efect mai mic asupra timpului de sângerare decât carbenicilina şi este mai puţin probabil să provoace hipokaliemie.

Piperacilină sodică, sterilă

Piperacilina (Pipracil) este cea mai utilă dintre acilureidopenicilinele cu spectru extins. Este mai activ decât mezlocilina împotriva tulpinilor sensibile de bacili aerobi Gram negativi, cum ar fi Serratia marcescens, Proteus, Enterobacter, Citrobacter spp. şi P. aeruginosa. Mezlocilina, totuşi, pare a fi mai activă împotriva Providencia spp. şi K. pneumoniae. Piperacilina este, de asemenea, activă împotriva bacteriilor anaerobe, în special B. fragilis şi S. faecalis (enterococ). Tulpinile producătoare de jB-lactamaze ale acestor organisme sunt, totuşi, rezistente la piperacilină, care este hidrolizată de S. aureus ^-lactamaza. Sensibilitatea piperacilinei la /3-lactamaze nu este absolută deoarece tulpinile producătoare de jB-lactamaze, rezistente la ampicilină de N. gonorrhoeae şi H. influenzae sunt susceptibile la piperacilină.

Piperacilina este distrusă rapid de acidul din stomac; prin urmare, este activ numai prin administrare intramusculară sau intravenoasă. Forma injectabilă este furnizată ca sare de sodiu albă, cristalină, solubilă în apă. Proprietăţile sale farmacocinetice sunt foarte asemănătoare cu cele ale celorlalte acilureidopeniciline.

INHIBITORI DE O0-LACTAMAZE

Strategia de utilizare a unui inhibitor de ^-lactamază în combinaţie cu o penicilină sensibilă la jS-lactamaza în terapia infecţiilor cauzate de tulpini bacteriene producătoare de jB-lactamaze nu a reuşit, până relativ recent, să se ridice la nivelul promisiunii sale evidente. Încercările timpurii de a obţine sinergie împotriva unor astfel de tulpini rezistente, prin utilizarea combinaţiilor constând dintr-o penicilină rezistentă la lactamază jB (de exemplu, meticilină sau oxacilină) ca inhibitor competitiv şi o penicilină sensibilă la /3-lactamază (de exemplu, ampicilină sau carbenicilină) pentru a ucide organismele, au avut succes limitat. Factorii care pot contribui la eşecul unor astfel de combinaţii de a obţine sinergia includ (a) eşecul majorităţii penicilinelor lipofile rezistente la penicilinază de a pătrunde în învelişul celular al bacililor Gram negativi în concentraţii eficiente, (b) legarea reversibilă a penicilinelor rezistente la penicilinază pentru a preveni ^-lactamazei, necesitând în mod ridicat (substratul, concentraţia şi hidroducţia) ^-lactamaze de către unele peniciline rezistente la penicilinază.

Descoperirea acidului clavulanic, inhibitor bazat pe mecanism, care apare în mod natural, care provoacă inactivarea puternică şi progresivă a ^-lactamazelor (Fig. 8.4), a creat un interes reînnoit pentru terapia combinată cu jB-lactamă. Acest interes a condus la proiectarea şi sinteza unor inhibitori suplimentari de ^-lactamaze bazaţi pe mecanism, cum ar fi sulbactam şi tazobactam, şi izolarea jB-lactamelor naturale, cum ar fi tienamicinele, care atât inhibă ^-lactamazele şi interacţionează cu PBP.

Evenimentele chimice care conduc la inactivarea /3-lactamazelor de către inhibitorii bazaţi pe mecanism sunt foarte complexe. Într-o revizuire a chimiei inhibării jB-lactamazei, Knowles53 a descris două clase de inhibitori ai ^-lactamazei: inhibitori de clasa I care au un grup de părăsire a heteroatomilor la poziţia 1 (de exemplu, acid clavulanic şi sulbactam) şi inhibitori de clasa II care nu au (de exemplu, carbapenemi). Spre deosebire de inhibitorii competitivi, care se leagă reversibil de enzima pe care o inhibă, inhibitorii bazaţi pe mecanism reacţionează cu enzima în acelaşi mod în care o face substratul. Cu jB-lactamazele, se formează un intermediar acil-enzimă prin reacţia jB-lactamei cu o grupare serin hidroxil la locul activ al enzimei. Pentru substraturile normale, intermediarul acil-enzimei suferă cu uşurinţă hidroliză, distrugând substratul şi eliberând enzima pentru a ataca mai mult substrat. Intermediarul acil-enzimă format atunci când un inhibitor bazat pe mecanism este atacat de enzimă este deviat prin tautomerism către o formă de imină mai stabilă care se hidrolizează mai lent pentru a elibera eventual enzima (inhibare tranzitorie), sau pentru un inhibitor de clasa I, un al doilea grup de pe enzimă poate fi atacat pentru a o inactiva. Deoarece aceşti inhibitori sunt şi substraturi pentru enzimele pe care le inactivează, ei sunt uneori denumiţi „substraturi suicidare".

Deoarece inhibitorii de clasa I determină inactivarea prelungită a anumitor jS-lactamaze, ei sunt deosebit de utili în combinaţie cu peniciline cu spectru extins, sensibile la jB-lactamaze pentru a trata infecţiile cauzate de bacteriile producătoare de jB-lactamaze. Trei astfel de inhibitori, acid clavulanic, sulbactam şi tazobactam, sunt comercializaţi în prezent în Statele Unite în acest scop. Un inhibitor de clasa II, derivatul carbapenem imipenem, are activitate antibacteriană puternică în plus faţă de capacitatea sa de a provoca inhibarea tranzitorie a unor jB-lactamaze. Anumite cefalosporine antibacteriene cu o grupare scindabilă în poziţia C-3 pot provoca inhibarea tranzitorie a jB-lactamazelor prin formarea intermediarilor acil-enzimei stabilizaţi. Acestea sunt discutate mai pe larg mai târziu în acest capitol.

Sensibilităţile relative ale diferitelor jB-lactamaze la inactivarea de către inhibitori de clasa I par a fi legate de proprietăţile moleculare ale enzimelor.25,54,55 jB-lactamaze aparţinând grupului A, un grup mare şi oarecum eterogen de enzime serină, unele cu înguste (de ex., penicilinaze sau cefalosporine, unele cu ^-lactamaze) generale. specificităţi, sunt în general inactivate de inhibitorii de clasa I. Un grup mare de jB-lactamaze serin codificate cromozomial aparţinând grupului C cu specificitate pentru cefalosporine sunt, totuşi, rezistente la inactivarea de către inhibitorii de clasa I. Un grup mic de metalo-jB-lactamaze care necesită Zn2+ (grupa B) cu specificităţi largi de substrat56 nu sunt, de asemenea, inactivate de inhibitorii de clasa I.

Produse

Clavulanat de potasiu

Acidul clavulanic este un antibiotic izolat din Streptomyces clavuligeris. Din punct de vedere structural, este un 1-oxopenam lipsit de lanţul lateral 6-acilamino al penicilinelor, dar care posedă un fragment 2-hidroxietiliden la C-2. Acidul clavulanic prezintă o activitate antibacteriană foarte slabă, comparabilă cu cea a 6-APA şi, prin urmare, nu este util ca antibiotic. Este, totuşi, un inhibitor puternic al ^-lactamazei de S. aureus şi ^-lactamazelor mediate de plasmide, elaborate de bacilii Gramnegativi.

Combinaţiile de amoxicilină şi sarea de potasiu a acidului clavulanic sunt disponibile (Augmentin) în diferite forme de dozare orală cu doză fixă destinate tratamentului infecţiilor cutanate, respiratorii, ale urechii şi ale tractului urinar cauzate de tulpini bacteriene producătoare de jB-lactamaze. Aceste combinaţii sunt eficiente împotriva tulpinilor producătoare de /3-lactamaze de S. aureus, E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter, H. influenzae, Moraxella catarrhalis şi Haemophilus ducreyi, care sunt rezistente numai la amoxicilină. Biodisponibilitatea orală a amoxicilinei şi a clavulanatului de potasiu este similară. Acidul clavulanic este stabil la acid. Nu poate suferi formarea acidului penicilanic deoarece îi lipseşte un lanţ lateral amidic.

Clavulanatul de potasiu şi penicilina ticarcilina cu spectru extins au fost combinate într-o formă injectabilă cu doză fixă pentru controlul infecţiilor grave cauzate de tulpini bacteriene producătoare de jB-lactamaze. Această combinaţie a fost recomandată pentru septicemie, infecţii ale tractului respirator inferior şi infecţii ale tractului urinar cauzate de Klebsiella spp. producătoare de /3-lactamaze, E. coli, P. aeruginosa şi alte specii de Pseudomonas, Citrobacter spp., Enterobacter spp., şi S. marcesure acensus. De asemenea, este utilizat în infecţiile osoase şi articulare cauzate de aceste organisme. Combinaţia conţine 3 g ticarcilină disodică şi 100 mg clavulanat de potasiu într-o pulbere sterilă pentru injecţie (Timentin).

sulbactam

Sulbactam este sulfona acidului penicilanic sau acidul 1,1-dioxopenicilanic. Acest derivat sintetic de penicilină este un inhibitor puternic al jS-lactamazei S. aureus precum şi al multor jS-lactamaze elaborate de bacili Gram negativi. Sulbactam are activitate antibacteriană intrinsecă slabă, dar potenţează activitatea ampicilinei şi carbenicilinei împotriva S. aureus producătoare de jB-lactamaze şi a membrilor familiei Enterobacteriaceae. Cu toate acestea, nu face sinergie cu carbenicilina sau ticarcilina împotriva tulpinilor de P. aeruginosa rezistente la aceşti agenţi. Eşecul sulbactamului de a pătrunde în învelişul celular este o posibilă explicaţie a lipsei de sinergie.

Combinaţiile cu doză fixă de ampicilină sodică şi sulbactam sodiu, comercializate sub denumirea comercială Unasyn sub formă de pulberi sterile pentru injecţie, au fost aprobate pentru utilizare în Statele Unite. Aceste combinaţii sunt recomandate pentru tratamentul infecţiilor cutanate, tisulare, intra-abdominale şi ginecologice cauzate de tulpinile producătoare de jB-lactamaze de S. aureus, E. coli, Klebsiella spp., P. mirabilis, B. fraglis şi Enterobacter şi Acinetobacter spp.

Tazobactam

Tazobactam este o sulfonă a acidului penicilanic care este similară ca structură cu sulbactam. Este un inhibitor al ^-lactamazei mai puternic decât sulbactam57 şi are un spectru de activitate puţin mai larg decât acidul clavulanic. Are activitate antibacteriană foarte slabă. Tazobactam este disponibil în combinaţii injectabile cu doză fixă cu piperacilină, o penicilină cu spectru larg constând într-un raport de 8:1 dintre piperacilină sodică şi tazobactam sodiu în greutate şi comercializată sub numele comercial Zosyn. Farmacocinetica celor două medicamente este foarte asemănătoare. Ambele au timpi de înjumătăţire scurt (t1/2 ~ 1 oră), se leagă minim de proteine, experimentează foarte puţin metabolism şi sunt excretate în forme active în urină în concentraţii mari.

Indicaţiile aprobate pentru combinaţia piperacilină-tazobactam includ tratamentul apendicitei, endometritei postpartum şi al bolii inflamatorii pelvine cauzate de E. coli producătoare de jB-lactamaze şi Bacteroides spp., infecţii ale pielii şi structurii pielii cauzate de S. aureus producătoare de jS-lactamaze şi pneumoniace producătoare de j-Smonialac. influenzae.

CARBAPENEME

tienamicina

Thienamycin este un nou antibiotic jB-lactamic izolat şi identificat pentru prima dată de cercetătorii de la Merck58 din fermentarea culturilor de Streptomyces cattleya. Structura şi configuraţia sa absolută au fost stabilite atât spectroscopic, cât şi prin sinteză totală.59,60 Două trăsături structurale ale tienamicinei sunt împărtăşite cu penicilinele şi cefalosporinele: un sistem inel biciclic fuzionat care conţine o /3-lactamă şi o grupare 3-carboxil ataşată echivalent. În alte privinţe, tien-amicinele reprezintă o abatere semnificativă de la antibioticele jB-lactamice consacrate. Sistemul biciclic constă dintr-un carbapenem care conţine o legătură dublă între C-2 şi C-3 (adică este un sistem 2-carbapenem, sau A2-carbapenem). Legătura dublă din structura biciclică creează o deformare a inelului considerabilă şi creşte reactivitatea jB-lactamei la reacţiile de deschidere a inelului. Lanţul lateral este unic în două privinţe: este o grupare 1-hidroxietil simplă în loc de lanţul lateral familiar acilamino şi este orientat spre sistemul ciclic inel mai degrabă decât să aibă orientarea obişnuită /3 a penicilinelor şi cefalosporinelor.

Caracteristica rămasă este o funcţie 2-aminoetiltioeter la C-2. Stereochimia absolută a tienamicinei a fost determinată a fi 5R:6S:8S. Câteva antibiotice suplimentare înrudite structural au fost izolate din diverse Streptomyces spp., inclusiv cele patru epitienamicine, care sunt izomerice cu tienamicină la C-5, C-6 sau C-8, şi derivaţi în care lanţul lateral 2-aminoetiltio este modificat.

Thienamicina prezintă proprietăţi antibacteriene remarcabile cu spectru larg in vitro.61 Este foarte activă împotriva majorităţii bacteriilor Gram-pozitive şi Gramnegative aerobe şi anaerobe, inclusiv S. aureus, P. aeruginosa şi B. fragilis. Mai mult, este rezistent la inactivarea de către majoritatea jS-lactamazelor elaborate de bacterii Gram-negative şi Grampozitive şi, prin urmare, este eficient împotriva multor tulpini rezistente la peniciline şi cefalosporine. Rezistenţa la lactamaze pare să fie o funcţie a lanţului lateral rv-l-hidroxietil deoarece această proprietate se pierde în derivatul 6-nor, iar epitienamicinele cu stereochimia S prezintă rezistenţă variabilă la diferite ^-lactamaze.

O proprietate nefericită a tienamicinei este instabilitatea sa chimică în soluţie. Este mai susceptibil la hidroliză atât în soluţii acide, cât şi în soluţii alcaline decât majoritatea antibioticelor jB-lactamice, din cauza naturii tensionate a sistemului său inelar fuzionat care conţine o legătură dublă endociclică. În plus, la pH-ul său optim stabil între 6 şi 7, tienamicina suferă o inactivare dependentă de concentraţie. Se crede că această inactivare rezultă din aminoliza intermoleculară a /3-lactamei de către lanţul lateral de cisteamină a unei a doua molecule. Un alt neajuns este susceptibilitatea sa la inactivarea hidrolitică de către dehidropeptidaza-I renală (DHP-I),62 care îi determină să aibă un timp de înjumătăţire inacceptabil de scurt in vivo.

Imipenem-Cilastatin

Imipenemul este N-formimidoiltienamicina, cel mai de succes dintr-o serie de derivaţi stabili chimic ai tienamicinei, în care gruparea amino primară este convertită într-o funcţie de bază nenucleofilă.63 Cilastatin este un inhibitor al DHP-I. Combinaţia (Primaxin) oferă o formă chimică şi enzimatică utilă farmaceutică, care are proprietăţi farmacologice utile din punct de vedere chimic şi enzimatic. Timpul de înjumătăţire al medicamentului este totuşi scurt (t1/2 ~ 1 oră) din cauza secreţiei tubulare renale de imipenem. Imipenemul păstrează proprietăţile antibacteriene extraordinare cu spectru larg ale tienamicinei. Activitatea sa bactericidă rezultă din inhibarea sintezei peretelui celular asociată cu legarea la PBP-urile 1b şi 2. Imipenemul este foarte stabil la majoritatea jB-lactamazelor. Este un inhibitor al jB-lactamazelor de la anumite bacterii Gram-negative rezistente la alte antibiotice jB-lactamice (de exemplu, P. aeruginosa, S. marcescens şi Enterobacter spp.).

Imipenem este indicat pentru tratamentul unei game largi de infecţii bacteriene ale pielii şi ţesuturilor, ale tractului respirator inferior, oaselor şi articulaţiilor şi ale tractului genito-urinar, precum şi al septicemiei şi endocarditei cauzate de tulpinile de bacterii sensibile

producătoare de jB-lactamaze. Acestea includ organisme aerobe grampozitive precum S. aureus, Staphylococcus epidermidis, enterococi şi streptococi viridans; bacterii aerobe Gramnegative, cum ar fi E. coli, Klebsiella, Serratia, Providencia, Haemophilus, Citrobacter şi Proteus spp. indol-pozitive, Morganella morganii, Acinetobacter şi Enterobacter spp., şi P. aeruginosa şi anaerobi precum B. fragilis şi Clostricoccus, Peptodococcusdium, Peptococcusacterium şi Euruptococcus. Fusobacterium spp. Unele Pseudomonas spp. sunt rezistenţi, cum ar fi P. maltophilia şi P. cepacia, la fel ca unii stafilococi rezistenţi la meticilină. Imipenem este eficient împotriva tulpinilor care nu produc B-lactamaze ale acestor specii şi altor specii bacteriene, dar sunt preferate alte antibiotice mai puţin costisitoare şi la fel de eficiente pentru tratamentul infecţiilor cauzate de aceste organisme.

Combinaţia imipenem-cilastatină este comercializată ca pulbere sterilă destinată preparării soluţiilor pentru perfuzie intravenoasă. Astfel de soluţii sunt stabile timp de 4 ore la 25°C şi până la 24 de ore la frigider. Administrarea concomitentă de imipenem şi un antibiotic aminoglicozidic are ca rezultat activitate antibacteriană sinergică in vivo. Cele două tipuri de antibiotice sunt, totuşi, incompatibile din punct de vedere chimic şi nu trebuie niciodată combinate în acelaşi flacon intravenos.

CARBAPENEME MAI NOI

Spectrul extins de activitate antibacteriană asociată cu carbapenemele împreună cu rezistenţa lor la inactivare de către majoritatea ^-lactamazelor fac din această clasă de ^-lactame o ţintă atractivă pentru dezvoltarea medicamentelor. În proiectarea noilor carbapenem, variaţiile structurale sunt investigate cu scopul de a dezvolta analogi cu avantaje faţă de imipenem. Îmbunătăţirile care sunt deosebit de dorite includ stabilitatea la hidroliză catalizată de DHP-I,62 stabilitatea la metalo-jB-lactamazele bacteriene („carbapenemaze")56 care hidrolizează imipenemul, activitatea împotriva MRSA,31 şi potenţa crescută împotriva P. aeruginosa, în special tulpinile rezistente la imipenem. Proprietăţile farmacocinetice îmbunătăţite, cum ar fi biodisponibilitatea orală şi o durată mai lungă de acţiune, au primit până acum puţin accent în designul analogului de carbapenem.

Studiile timpurii de structură-activitate au stabilit importanţa critică a poziţiei A2 a dublei legături, a grupării 3-carboxil şi a lanţului lateral 6-a-hidroxietil atât pentru activitatea antibacteriană cu spectru larg, cât şi pentru stabilitatea /3-lactamazei în carbapeneme. Modificările, prin urmare, s-au concentrat pe variaţiile la poziţiile 1 şi 2 ale nucleului carbapenem. Încorporarea unei grupări ^-metil în poziţia 1 conferă carbapenemului stabilitate la hidroliză prin DHP-I renal.64,65 Substituenţii din poziţia 2 par totuşi să afecteze în primul rând spectrul activităţii antibacteriene a carbapenemului prin influenţarea pătrunderii în bacterii. Capacitatea carbapenemelor de a exista ca structuri zwitterionice (cum este exemplificată de imipenem şi biapenem), care rezultă din caracteristicile combinate ale unei funcţii amină de bază ataşate la poziţia 2 şi la gruparea 3-carboxil, poate permite acestor molecule să pătrundă în bacterii prin canalele lor porine încărcate.

Meropenem

Meropenem este un carbapenem de a doua generaţie care, până în prezent, a suferit cea mai extinsă evaluare clinică.66 Recent a fost aprobat ca Merrem pentru tratamentul infecţiilor cauzate de bacterii multirezistente şi pentru terapia empirică pentru infecţii grave, cum ar fi meningita bacteriană, septicemia, pneumonia şi peritonita. Meropenemul prezintă o potenţă mai mare împotriva bacteriilor Gram-negative şi anaerobe decât imipenemul, dar este puţin mai puţin activ împotriva majorităţii speciilor Gram-pozitive. Nu este eficient împotriva MRSA. Meropenemul nu este hidrolizat de DHP-I şi este rezistent la majoritatea ^-lactamazelor, inclusiv la câteva carbapeneme care hidrolizează carbapenemul.

La fel ca imipenemul, meropenemul nu este activ pe cale orală. Este furnizat sub formă de pulbere liofilizată sterilă care se prepară în soluţie salină normală sau soluţie de dextroză 5% pentru administrare parenterală. Aproximativ 70% până la 80% din meropenemul nemodificat este excretat prin urină după administrarea intravenoasă sau intramusculară. Restul este metabolitul inactiv format prin scindarea hidrolitică a inelului jB-lactamic. Incidenţa mai mică a nefrotoxicităţii meropenemului (comparativ cu imipenem) a fost corelată cu o stabilitate mai mare a acestuia la DHP-I şi absenţa cilastatinului inhibitor DHP-I în preparat. Meropenemul pare să fie mai puţin epileptogen decât imipenemul atunci când cei doi agenţi sunt utilizaţi în tratamentul meningitei bacteriene.

Biapenem

Biapenem este un carbapenem mai nou de a doua generaţie, cu proprietăţi chimice şi microbiologice similare cu cele ale meropenemului.67 Astfel, are activitate antibacteriană cu spectru larg care include majoritatea bacteriilor aerobe Gram-negative şi Grampozitive şi anaerobilor. Biapenemul este stabil la DHP-I67 şi rezistent la majoritatea ^-lactamazelor.68 Se pretinde că este mai puţin susceptibil la metalo-jB-lactamaze decât fie imipenem, fie meropenem. Nu este activ pe cale orală.

0 CEFALOSPORINE

Context istoric

Cefalosporinele sunt antibiotice jB-lactamice izolate din Cephalosporium spp. sau preparate semisintetic. Majoritatea antibioticelor introduse din 1965 au fost cefalosporine semisintetice. Interesul pentru ciupercile Cephalosporium a început în 1945 odată cu descoperirea lui Giuseppe Brotzu că culturile de C. acremonium au inhibat creşterea unei game largi de bacterii Gram-pozitive şi Gram-negative. Abraham şi Newton68a din Oxford,

după ce au primit culturi ale ciupercii în 1948, au izolat trei componente antibiotice principale: cefalosporină Pl, un steroid cu activitate antibacteriană minimă; cefalosporina N, descoperită mai târziu a fi identică cu sinnematina N (un derivat al penicilinei numit acum penicilină N care fusese izolat anterior din C. salmosynnematum); şi cefalosporină C.

S-a descoperit că structura penicilinei N este acidul D-(4-amino-4-carboxibutil)penicilanic. Lanţul lateral de aminoacizi conferă mai multă activitate împotriva bacteriilor Gram-negative, în special a Salmonella spp., dar mai puţină activitate împotriva organismelor Gram-pozitive decât penicilina G. A fost utilizat cu succes în studiile clinice pentru tratamentul febrei tifoide, dar nu a fost niciodată lansat ca medicament aprobat.

Cefalosporina C s-a dovedit a fi un congener apropiat al penicilinei N, care conţine un inel dihidrotiazin în locul inelului tiazolidină al penicilinelor. În ciuda observaţiei că cefalosporina C era rezistentă la S. aureus ^-lactamazei, interesul timpuriu pentru ea nu a fost mare deoarece potenţa sa antibacteriană a fost inferioară celei a penicilinei N şi a altor peniciline. Descoperirea că lanţul lateral «-aminoadipoil ar putea fi îndepărtat pentru a produce eficient acid 7-aminocefalosporanic (7-ACA)69,70, totuşi, a determinat investigaţii care au condus la cefalosporine semisintetice cu valoare medicinală. Relaţia dintre 7-ACA şi derivaţii săi acil cu 6-APA şi penicilinele semisintetice este evidentă. Woodward şi colab.71 au preparat atât cefalosporina C, cât şi cefalotina utilă clinic printr-o procedură de sinteză elegantă, dar medicamentele disponibile comercial sunt obţinute din 7-ACA ca produse semisintetice.

Nomenclatură

Nomenclatura chimică a cefalosporinelor este puţin mai complexă decât cea a penicilinelor din cauza prezenţei unei duble legături în inelul dihidrotiazinic. Sistemul de inele condensate este desemnat de Chemical Abstracts ca 5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-enă. În acest sistem, cefalotina este acid 3-(acetoximetil)-7-[2-(tienilacetil)amino]-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilic. O simplificare care păstrează o parte din natura sistematică a procedurii Chemical Abstracts denumeşte sistemul inel biciclic saturat cu lactam carbonil oxigen cepham (cf., penam pentru peniciline). Conform acestui sistem, toate cefalosporinele şi cefamicinele disponibile comercial sunt denumite 3-cefeme (sau A3-cefeme) pentru a desemna poziţia dublei legături. (Interesant, toate 2-cefemele cunoscute sunt inactive, probabil pentru că jB-lactama nu are tulpina inelului necesară pentru a reacţiona suficient.) Formele trivializate de nomenclatură de tipul care au fost aplicate penicilinelor nu sunt aplicabile în mod consecvent la denumirea cefalosporinelor din cauza variaţiilor substituentului în poziţia 3. Astfel, deşi unele cefalosporine sunt denumite ca derivaţi ai acizilor cefalosporanici, această practică se aplică numai derivaţilor care au o grupare 3-acetoximetil.

Derivate semisintetice

Până în prezent, modificările semisintetice mai utile ale nucleului 7-ACA de bază au rezultat din acilările grupării 7-amino cu diferiţi acizi sau substituţia nucleofilă sau reducerea

grupării acetoxil. Relaţiile structură-activitate (SAR) dintre cefalosporine par să fie paralele cu cele dintre peniciline în ceea ce priveşte gruparea acil. Prezenţa unei funcţii acetoxil alilice în poziţia 3 oferă totuşi un situs reactiv la care diferite structuri ale acidului 7-acilaminocefalosporanic pot fi uşor variate prin reacţii de deplasare nucleofile. Reducerea 3-acetoximetilului la un substituent 3-metil pentru a prepara acidul 7-aminodesacetilcefalosporanic (7-ADCA)

Cefalosporina C

Cefalosporină

Acid cefalosporanic

derivaţii pot fi realizate prin hidrogenare catalitică, dar procesul utilizat în prezent pentru sinteza comercială a derivaţilor 7-ADC A implică rearanjarea sulfoxidului de penicilină corespunzător.72 Poate că cea mai remarcabilă dezvoltare de până acum este descoperirea că derivaţii 7-fenil-glicil ai 7-ACA şi mai ales 7-ADCA sunt activi pe cale orală.

În prepararea cefalosporinelor semisintetice, se urmăresc următoarele îmbunătăţiri: (a) stabilitate crescută a acidului, (b) proprietăţi farmacocinetice îmbunătăţite, în special o absorbţie orală mai bună, (c) spectru antimicrobian lărgit, (d) activitate crescută împotriva microorganismelor rezistente (ca urmare a rezistenţei la penetrarea enzimatică, creşterea penetrării, scăderea receptorului, etc.), o scădere a penetrării enzimatice, etc. alergenitate şi (f) toleranţă crescută după administrarea parenterală.

Structurile cefalosporinelor comercializate în prezent în Statele Unite sunt prezentate în Tabelul 8.4.

Degradarea chimică

Cefalosporinele experimentează diverse reacţii de degradare hidrolitică a căror natură specifică depinde de structura individuală (Tabelul 8.4).73 Dintre derivaţii acidului 7-acilaminocefalosporanic, gruparea 3-acetoxilmetil este cel mai reactiv situs. În plus faţă de reactivitatea sa la reacţiile de deplasare nucleofile, funcţia acetoxil a acestui grup suferă uşor solvoliză în soluţii puternic acide pentru a forma derivaţii de desacetilcefalosporină. Acestea din urmă se lactonizează pentru a forma lactone desacetilcefalosporine, care sunt practic inactive. Gruparea 7-acilamino a unor cefalosporine poate fi, de asemenea, hidrolizată în condiţii enzimatice (acilaze) şi, eventual, neenzimatice pentru a da derivaţi 7-ACA (sau 7-ADCA). În urma hidrolizei sau solvolizei grupării 3-acetoximetil, 7-ACA se lactonizează şi în condiţii acide (Fig. 8.5).

Funcţionalitatea reactivă comună tuturor cefalosporinelor este ^-lactama. Se crede că hidroliza ^-lactamei cefalosporinelor dă iniţial acizi cefalosporoici (în care gruparea R' este stabilă, [de exemplu, R' = heterociclu H sau S]) sau posibil acizi anhidrodesacetilcefalosporoici (7-ADCA, pentru acizii 7-acilaminocefalosporanici). Nu a fost posibil să se izoleze niciunul dintre aceşti produşi iniţiali de hidroliză în sisteme apoase. Aparent, ambele tipuri de acid cefalosporanic suferă reacţii de fragmentare care nu au fost pe deplin caracterizate. Totuşi, studiile asupra metabolismului in vivo74 al cefalosporinelor

administrate pe cale orală au demonstrat arilacetilglicine şi ariacetamidoetanoli, despre care se crede că se formează din arilacetilaminoacetaldehidele corespunzătoare prin oxidare şi, respectiv, prin reducere metabolică. Aldehidele, fără îndoială, provin din hidroliza neenzimatică a acizilor cefalosporoici corespunzători. Nu s-au găsit dovezi pentru deschiderea intramoleculară a inelului jB-lactamic de către oxigenul 7-acilamino pentru a forma oxazolone de tip acid penicilanic în cefalosporine. La pH neutru până la alcalin are loc însă aminoliza intramoleculară a inelului jB-lactamic de către gruparea «-amino din derivaţii 7-ADCA cefaloglicină, cefradină şi cefadroxil, formând derivaţi de dicetopiperazină.75,76 Formarea dimerilor şi, eventual, a polimerilor care conţin derivaţii amino din grupa aminoaci75,75,76. poate apărea şi lanţul lateral, în special în soluţii concentrate şi la valori alcaline ale pH-ului.

Cefalosporine orale

Activitatea orală conferită de substituentul fenilglicil este atribuită stabilităţii acidului crescute a inelului lactam, rezultată din prezenţa unei grupări amino protonate pe porţiunea 7-acilamino a moleculei. Transportul mediat de purtător al acestor cefalosporine zwitterionice asemănătoare dipeptidelor51 este, de asemenea, un factor important în activitatea lor orală excelentă. Situaţia, deci, este analogă cu cea a «-aminobenzilpenicilinelor (de exemplu, ampicilină). De asemenea, importantă pentru stabilitatea acidă ridicată (şi, prin urmare, pentru o bună activitate orală) a cefalosporinelor este absenţa grupului de plecare în poziţia 3. Astfel, în ciuda prezenţei catenei laterale de fenilglicil în structura sa,

(textul continuă la pagina 282)

CEFALOSPORINE ORALE

CEFALOSPORINE PARENTERALE

CH3

Cefonicid

Ceforanida

Cefuroxima

— CH2OCNH2

Cefotaxima

Ceftizoxima

— CH2OCCH3

Ceftriaxonă

Ceftazidimă

Cefoperazonă

TABEL 8.4 Structura cefalosporinelor (continuare)

CEFAMICINE PARENTERALE

Nume generic

Ri

R2

Cefoxitina

Cefotetan

CH 2—

O

— CH2OCNH2

Cefmetazol

NCCH2SCH2—

—CH2S-

—CH2S-

Cefaloglicina derivată a acidului cefalosporanic este slab absorbită pe cale orală, probabil din cauza solvolizei grupării 3-acetoxil la pH-ul scăzut al stomacului. Derivatul 3-hidroxil rezultat suferă lactonizare în condiţii acide. Derivaţii 3-hidroxil şi, în special, lactonele corespunzătoare sunt considerabil mai puţin active in vitro decât cefalosporinele de bază. În general, derivaţii acil ai 7-ADCA prezintă potenţe antibacteriene in vitro mai mici decât analogii 7-ACA corespunzători.

Activitatea orală poate fi, de asemenea, conferită anumitor cefalosporine prin esterificarea grupării acidului 3-carboxilic pentru a forma esteri lipofili stabili la acid care suferă hidroliză în plasmă. Cefuroxima axetil şi cefpodoxima proxetil sunt două alcoxi-imino-cefalosporine rezistente la ^-lactamaze care sunt derivaţi esteri activi oral de promedicament ai cefuroximei şi, respectiv, cefpodoximei, pe baza acestui concept.

Cefalosporine parenterale

Hidroliza funcţiei esterice, catalizată de esterazele hepatice şi renale, este responsabilă pentru o anumită inactivare in vivo a cefalosporinelor parenterale care conţin un substituent 3-acetoximetil (de exemplu, cefalotină, cefapirină şi cefotaximă). Amploarea unei astfel de inactivări (20%-35%) nu este suficient de mare pentru a compromite serios eficacitatea in vivo a acetoxil cefalosporinelor. Cefalosporinele parenterale lipsite de o grupare hidrolizabilă în poziţia 3 nu sunt supuse hidrolizei de către esteraze. Cefradina este singura cefalosporină care este utilizată atât pe cale orală, cât şi pe cale parenterală.

Spectrul de activitate

Cefalosporinele sunt considerate antibiotice cu spectru larg, cu modele de eficacitate antibacteriană comparabilă cu cea a ampicilinei. Există, totuşi, câteva diferenţe semnificative. Cefalosporinele sunt mult mai rezistente la inactivarea de către ^-lactamaze, în special cele produse de bacteriile grampozitive, decât ampicilina. Cu toate acestea, ampicilina este în general mai activă împotriva tulpinilor de bacterii Gram-pozitive şi Gram-negative care nu produc 6-lactamaze, sensibile atât la aceasta, cât şi la cefalosporine. Cefalosporinele, printre antibioticele ^6-lactamice, prezintă o activitate unică puternică împotriva majorităţii speciilor de Klebsiella. Potenţele diferenţiate ale cefalosporinelor, în comparaţie cu penicilinele, împotriva diferitelor specii de bacterii au fost atribuite mai multor caracteristici variabile ale speciilor şi tulpinilor bacteriene individuale, dintre care

cele mai importante sunt probabil (a) rezistenţa la inactivarea de către ^-lactamaze, (b) permeabilitatea celulelor bacteriene şi (c) activitatea intrinsecă a enzimelor de reticulare a peretelui bacterian şi implicate în sinteza peretelui celular bacterian.

^-Rezistenta la lactamaze

Susceptibilitatea cefalosporinelor la diferite lactamaze variază considerabil în funcţie de sursa şi proprietăţile acestor enzime. Cefalosporinele sunt semnificativ mai puţin sensibile decât toate penicilinele rezistente la ^-lactamaze la hidroliza de către enzimele din S. aureus şi Bacillus subtilis. Rezistenţa la „penicilinază" a cefalosporinelor pare a fi o proprietate a sistemului ciclic cefem biciclic, mai degrabă decât a grupării acil. În ciuda rezistenţei naturale la stafilococ-lactamaze, diferitele cefalosporine prezintă variaţii considerabile în ratele de hidroliză de către enzimă.77 Astfel, dintre mai multe cefalosporine testate in vitro, cefalotina şi cefoxitina sunt cele mai rezistente, iar cefaloridina şi cefazolina sunt cele mai puţin rezistente. Aceleaşi funcţionalităţi acil care conferă rezistenţă la ^-lactamaze în peniciline, din păcate, fac cefalosporinele practic inactive împotriva S. aureus şi a altor bacterii Gram-pozitive.

^-lactamazele elaborate de bacterii Gram-negative prezintă o imagine extrem de complexă. Au fost identificate şi caracterizate peste 100 de enzime diferite din diferite specii de bacili Gram negativi25, care diferă mult ca specificitate pentru diferite antibiotice /3-lactamice. Majoritatea acestor enzime hidrolizează penicilina G şi ampicilina mai repede decât cefalosporinele. Unele jB-lactamaze inductibile aparţinând grupului C sunt totuşi „cefalosporinaze", care hidrolizează cefalosporinele mai rapid. Inactivarea de către jB-lactamaze este un factor important în determinarea rezistenţei la cefalosporine în multe tulpini de bacili Gram negativi.

Introducerea substituenţilor polari în porţiunea aminoacil a cefalosporinelor pare să confere stabilitate unor jB-lactamaze.78 Astfel, cefamandolul şi cefonicidul, care conţin o grupare «-hidroxifenilacetil (sau mandoil), şi ceforanida, care are o grupare o-aminofenil acetilacetil-rezistent, sunt câteva ^-. Factorii sterici pot fi de asemenea importanţi deoarece cefoperazona, o acilureidocefalosporină care conţine aceeaşi grupare 4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinilcarbonil prezentă în piperacilină, este rezistentă la multe jB-lactamaze. Destul de ciudat, piperacilina este hidrolizată de majoritatea acestor enzime.

Două caracteristici structurale conferă o rezistenţă generală la ^-lactamaze printre cefalosporine: (a) o funcţie alcoximino în gruparea aminoacil şi (b) un substituent metoxil în poziţia 7 a nucleului cefem având o stereochimie. Structurile mai multor cefalosporine rezistente la jB-lactamaze, inclusiv cefuroxima, cefotaxima, ceftizoxima şi ceftriaxona, prezintă o grupare metoximino acil. Rezistenţa ^-lactamazei este îmbunătăţită modest dacă substituentul teoximino prezintă şi o funcţie polară, ca în ceftazidimă, care are un substituent acid 2-metilpropionic pe gruparea oximino. Atât proprietăţile sterice, cât şi cele electronice ale grupării alcoximino pot contribui la rezistenţa jB-lactamazei conferită de această funcţionalitate, deoarece izomerii sin sunt mai puternici decât antiizomerii.78 Ta-metoxilcefalosporinele rezistente la jB-lactamaze, numite şi cefamicine deoarece sunt

derivate din cefamicină, sunt izolate din antibioticul cefamicină, streptomyces, reprezentată de C (cefamicină). cefotetan, cefmetazol şi 1-oxocefalosporină moxalactam, care este preparat prin sinteză totală.

Hidroliza catalizată de baze sau /3-lactamaze a cefalosporinelor care conţin o grupare scindabilă bună în poziţia 3 este însoţită de eliminarea grupării scindabile. Procesul enzimatic are loc într-un mod treptat, începând cu formarea unei stări de tranziţie tetraedrice, care se prăbuşeşte rapid într-un intermediar acil-enzimă (Fig. 8.6). Acest intermediar poate fi apoi supus hidrolizei pentru a elibera enzima (calea 1) sau poate suferi eliminarea grupării fugare pentru a forma o acil-enzimă relativ stabilă cu o structură de imină conjugată (calea 2). Datorită stabilităţii intermediarului acil-enzimă, calea 2 duce la inhibarea tranzitorie a enzimei. Faraci şi Pratt79,79a au arătat că cefalotina şi cefoxitina inhibă anumite jB-lactamaze prin acest mecanism, în timp ce analogii care nu au o grupare 3' ieşitoare nu o fac.

Cefalosporine antipseudomonale

Speciile de Pseudomonas, în special P. aeruginosa, reprezintă o problemă specială de sănătate publică datorită ubicuităţii lor în mediul înconjurător şi a tendinţei lor de a dezvolta rezistenţă la antibiotice, inclusiv la ^-lactamine. Mecanismele primare ale rezistenţei la jB-lactamice par să implice distrugerea antibioticelor de către ^-lactamaze şi/sau interferenţa cu penetrarea acestora prin învelişul celular. Aparent, nu toate cefalosporinele rezistente la jB-lactamaze pătrund în învelişul celular al P. aeruginosa, deoarece numai cefoperazona, moxalactama, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona şi ceftazidima au activitate antipseudomonală utilă. Două cefalosporine, moxalactamul şi cefoperazona, conţin aceleaşi funcţionalităţi polare (de exemplu, carboxi şi A-acylureido) care facilitează pătrunderea în Pseudomonas spp. de peniciline (vezi carbenicilină, ticarcilină şi piperacilină). Din păcate, tulpini de P. aeruginosa rezistente la cefoperazonă şi cefotaximă au fost găsite în izolate clinice.

Acilenzima 1

Intermediar tetraedric

Acilenzima 2

Inhibarea tranzitorie

Calea 1/H2O

-EnzOH

Figura 8.6 • Inhibarea ^-lactamazelor de către cefalosporine.

Reacţii adverse şi interacţiuni medicamentoase

La fel ca rudele lor apropiate, penicilinele, antibioticele cefalosporine sunt compuşi comparativ netoxici care, datorită acţiunilor lor selective asupra enzimelor de reticulare a peretelui celular, prezintă o toxicitate foarte selectivă faţă de bacterii. Cele mai frecvente reacţii adverse la cefalosporine sunt reacţiile alergice şi de hipersensibilitate. Acestea variază de la erupţii cutanate uşoare până la reacţii anafilactice care pun viaţa în pericol. Se crede că reacţiile alergice apar mai puţin frecvent cu cefalosporine decât cu peniciline. Problema sensibilităţii încrucişate între cele două clase de ^8-lactamine este foarte complexă, dar incidenţa este considerată a fi foarte scăzută (estimată între 3% şi 7%). Medicul care se confruntă cu decizia de a administra sau nu o cefalosporină unui pacient cu antecedente de alergie la penicilină trebuie să cântărească mai mulţi factori, inclusiv severitatea bolii care este tratată, eficacitatea şi siguranţa terapiilor alternative şi severitatea răspunsurilor alergice anterioare la peniciline.

Cefalosporinele care conţin o porţiune V-metil-5-tiotetrazol (MTT) în poziţia 3 (de exemplu, cefamandol, cefotetan, cefmetazol, moxalactam şi cefoperazonă) au fost implicate într-o incidenţă mai mare a hipoprotrombinemiei decât cefalosporinele lipsite de grupul MTT. Acest efect, care este intensificat şi poate duce la sângerare severă la pacienţii cu stare nutriţională precară, debilitare, intervenţii chirurgicale recente ale GI, boală hepatică sau insuficienţă renală, se datorează aparent inhibării enzimelor care necesită vitamina K implicate în carboxilarea reziduurilor de acid glutamic din factorii de coagulare II, VII, IX şi X la pacienţii trataţi cu MTT cu timp normal de tratare cu vitamina K80. cefalosporine care conţin MTT. Profilaxia săptămânală cu vitamina K a fost recomandată pentru pacienţii cu risc ridicat care urmează terapie cu astfel de agenţi. Cefalosporinele care conţin grupul MTT nu trebuie administrate la pacienţii cărora li se administrează anticoagulant oral sau terapie cu heparină, din cauza posibilului sinergism cu aceste medicamente.

Grupul MTT a fost, de asemenea, implicat în intoleranţa la alcool asociată cu anumite cefalosporine injectabile: cefamandol, cefotetan, cefmetazol şi cefoperazonă. Astfel, reacţiile asemănătoare disulfiramului, atribuite acumulării de acetaldehidă şi care rezultă din inhibarea oxidării etanolului catalizată de aldehidă dehidrogenază de către cefalosporinele care conţin MTT,81 pot apărea la pacienţii care au consumat alcool înainte, în timpul sau la scurt timp după cursul terapiei.

Clasificare

Cefalosporinele sunt împărţite în agenţi de prima, a doua, a treia şi a patra generaţie, în funcţie de timpul de descoperire şi de proprietăţile lor antimicrobiene (Tabelul 8.5). În general, progresia de la prima la a patra generaţie este asociată cu o lărgire a spectrului antibacterian Gram-negativ, o anumită reducere a activităţii împotriva organismelor Gram-pozitive şi o rezistenţă sporită la j8-lactamaze. Cefalosporinele individuale diferă în ceea ce priveşte proprietăţile lor farmacocinetice, în special legarea proteinelor plasmatice şi timpul de înjumătăţire, dar bazele structurale pentru aceste diferenţe nu sunt evidente.

Produse

Cefalexină

Cefalexina, acidul 7«-(D-amino-«-fenilacetamido)-3-metil-cefemcarboxilic (Keflex, Keforal), a fost conceput în mod special ca o cefalosporină semisintetică activă pe cale orală. Inactivarea orală a cefalosporinelor a fost atribuită la două cauze: instabilitatea inelului ^-lactamic la hidroliza acidă (cefalotină şi cefaloridină) şi solvoliza sau transformarea microbiană a grupării 3-metilacetoxi (cefalotină, cefaloglicină). Gruparea «-amino a cefalexinei o face stabilă în acid, iar reducerea 3-acetoximetilului la o grupare metil eludează reacţia la acel loc.

fragment hidroxilfenilglicil. Acest compus este absorbit bine după administrarea orală pentru a da niveluri plasmatice care ajung la 75% până la 80% din cele ale unei doze egale de cefalexină a analogului său structural apropiat. Principalul avantaj revendicat pentru cefadroxil este durata sa de acţiune oarecum prelungită, care permite administrarea o dată pe zi. Durata prelungită de acţiune a acestui compus este legată de excreţia urinară relativ lentă a medicamentului în comparaţie cu alte cefalosporine, dar baza pentru aceasta rămâne de explicat complet. Spectrul de acţiune antibacterian şi indicaţiile terapeutice ale cefadroxilului sunt foarte asemănătoare cu cele ale cefalexinei şi cefradinei. Izomerul D-^-hidroxifenilglicil este mult mai activ decât izomerul L.

Cefalexina apare sub formă de monohidrat cristalin alb. Este liber solubil în apă, rezistent la acid şi se absoarbe bine pe cale orală. Alimentele nu interferează cu absorbţia lor. Din cauza legăturii minime de proteine şi a excreţiei renale aproape exclusive, cefalexina este recomandată în special pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar. De asemenea, este uneori folosit pentru infecţiile tractului respirator superior. Spectrul său de activitate este foarte asemănător cu cel al cefalotinei şi cefaloridinei. Cefalexina este ceva mai puţin puternică decât aceşti doi agenţi după administrarea parenterală şi, prin urmare, este inferioară acestora pentru tratamentul infecţiilor sistemice grave.

Cefradina

Cefradina (Anspor, Velosef) este singurul derivat de cefalosporină disponibil atât sub formă de dozare orală, cât şi parenterală. Seamănă foarte mult cu cefalexină din punct de vedere chimic (poate fi considerat ca un derivat parţial hidrogenat al cefalexinei) şi are proprietăţi antibacteriene şi farmacocinetice foarte asemănătoare.

Apare ca un hidrat cristalin care este uşor solubil în apă. Cefradina este stabilă la acid şi este absorbită aproape complet după administrarea orală. Se leagă minim de proteine şi se excretă aproape exclusiv prin rinichi. Este recomandat pentru tratamentul infecţiilor necomplicate ale tractului urinar şi ale tractului respirator superior cauzate de organisme susceptibile. Cephradina este disponibilă atât sub formă de dozare orală, cât şi parenterală.

Cefadroxil

Cefadroxil (Duricef) este un derivat semisintetic activ oral al 7-ADCA, în care gruparea 7-acil este D-

Cefaclor

Cefaclor (Ceclor) este o cefalosporină semisintetică activă pe cale orală care a fost introdusă pe piaţa americană în 1979. Diferă structural de cefalexină prin faptul că gruparea 3-metil a fost înlocuită cu un atom de clor. Este sintetizat din esterul 3-metilencepham sulfoxid corespunzător prin ozonoliză, urmată de halogenarea jB-cetoesterului rezultat.82 Esterii 3-metilenecepham sulfoxid se prepară prin rearanjarea derivatului corespunzător al acidului 6-acilaminopenicilanic. Cefaclor este moderat stabil în acid şi obţine o absorbţie orală suficientă pentru a asigura niveluri plasmatice eficiente (egale cu aproximativ două treimi din cele obţinute cu cefalexină). Compusul este aparent instabil în soluţie, deoarece aproximativ 50% din activitatea sa antimicrobiană se pierde în 2 ore în ser la 37°C.83 Spectrul de activitate antibacterian este similar cu cel al cefalexinei, dar se pretinde că este mai puternic împotriva unor specii sensibile la ambii agenţi. În prezent, medicamentul este recomandat pentru tratamentul infecţiilor care nu pun viaţa în pericol cauzate de H. influenzae, în special tulpinile rezistente la ampicilină.

Cefprozil

Cefprozil (Cefzil) este o cefalosporină de a doua generaţie activă pe cale orală, care este similară ca structură şi spectru antibacterian cu cefadroxil. Absorbţia orală este excelentă (biodisponibilitatea orală este de aproximativ 95%) şi nu este afectată de antiacide sau antagonişti ai histaminei H2. Cefprozilul prezintă o activitate in vitro mai mare împotriva streptococilor, Neisseria spp. şi S. aureus decât cefadroxilul. De asemenea, este mai activ

decât cefalosporinele de prima generaţie împotriva membrilor familiei Enterobacteriaceae, cum ar fi E. coli, Klebsiella spp., P. mirabilis şi Citrobacter spp. Timpul de înjumătăţire plasmatică de 1,2 până la 1,4 ore permite administrarea de două ori pe zi pentru tratamentul majorităţii infecţiilor tractului respirator şi urinar dobândite în comunitate cauzate de organisme susceptibile.

Loracarbef

Loracarbef (Lorabid) este primul dintr-o serie de carbacefeme preparate prin sinteză totală care urmează să fie introduse.84 Carbacefemele sunt izosteri ai antibioticelor cefalosporine (sau A3-cefem) în care atomul de 1-sulf a fost înlocuit cu o grupare metilen (CH2). Loracarbef este izosteric cu cefaclor şi are proprietăţi farmacocinetice şi microbiologice similare. Astfel, spectrul de activitate antibacterian seamănă cu cel al cefaclorului, dar are o potenţă ceva mai mare împotriva H. influenzae şi M. catarrhalis, inclusiv a tulpinilor producătoare de jB-lactamaze. Spre deosebire de cefaclor, care se degradează în serul uman, loracarbef este stabil din punct de vedere chimic în plasmă. Se absoarbe bine pe cale orală. Absorbţia orală este întârziată de alimente. Timpul de înjumătăţire plasmatică este de aproximativ 1 oră.

Cefalotina de sodiu

Cefalotina sodică (Keflin) apare ca o pulbere cristalină de culoare albă până la aproape albă, care este practic inodoră. Este liber solubil în apă şi insolubil în majoritatea solvenţilor organici. Deşi a fost descris ca un compus antibacterian cu spectru larg, nu este în aceeaşi clasă cu tetraciclinele. Spectrul său de activitate este mai larg decât cel al penicilinei G şi mai asemănător cu cel al ampicilinei. Spre deosebire de ampicilină, cefalotina este rezistentă la penicilinaza produsă de S. aureus şi oferă o alternativă la utilizarea penicilinelor rezistente la penicilinază pentru tratamentul infecţiilor cauzate de astfel de tulpini.

Cefalotina este absorbită slab din tractul gastro-intestinal şi trebuie administrată parenteral pentru infecţiile sistemice. Este relativ netoxic şi stabil la acid. Se excretă rapid prin rinichi; aproximativ 60% se pierde în 6 ore de la administrare. Au fost raportate dureri la locul injectării intramusculare şi tromboflebită după injectarea intravenoasă. Au fost observate reacţii de hipersensibilitate şi există unele dovezi de sensibilitate încrucişată la pacienţii despre care s-a observat anterior că sunt sensibili la penicilină.

Cefazolin de sodiu, steril

Cefazolina (Ancef, Kefzol) este una dintr-o serie de cefalosporine semisintetice în care funcţia acetoxi C-3 a fost înlocuită cu un heterociclu care conţine tiol - aici, 5-metil-2-tio-1,3,4-tiadiazol. Conţine, de asemenea, gruparea oarecum neobişnuită de acilare a tetrazolilacetilului. Cefazolin a fost eliberat în 1973 ca o sare de sodiu solubilă în apă. Este activ numai prin administrare parenterală.

Cefazolin oferă niveluri serice mai mari, clearance renal mai lent şi un timp de înjumătăţire mai lung decât alte cefalosporine de prima generaţie. Se leagă de proteine în plasmă în proporţie de aproximativ 75%, o valoare mai mare decât pentru majoritatea celorlalte cefalosporine. Studiile in vitro şi clinice timpurii sugerează că cefazolina este mai activă împotriva bacililor Gram negativi, dar mai puţin activă împotriva cocilor Gram pozitivi decât cefalotina sau cefaloridina. Ratele de apariţie a tromboflebitei după injectarea intravenoasă şi durerea la locul injectării intramusculare par a fi cea mai scăzută dintre cefalosporinele parenterale.

Cefapirină sodică, sterilă

Cefapirina (Cefadyl) este un derivat semisintetic 7-ACA eliberat în Statele Unite în 1974. Seamănă foarte mult cu cefalotina în proprietăţi chimice şi farmacocinetice. Ca şi cefalotina, cefapirina este instabilă în acid şi trebuie administrată parenteral sub formă de soluţie apoasă de sare de sodiu. Se leagă moderat de proteine (45%-50%) în plasmă şi este eliminată rapid de rinichi. Cefapirina şi cefalotina sunt foarte asemănătoare ca spectru antimicrobian şi potenţă. Rapoartele contradictorii cu privire la apariţia relativă a durerii la locul injectării şi tromboflebita după injectarea intravenoasă de cefapirină şi cefalotină sunt dificil de evaluat pe baza datelor clinice disponibile.

Cefamandole Nafate

Cefamandol (Mandol) nafatul este esterul formiat al cefamandolului, o cefalosporină semisintetică care încorporează acizi D-mandelici ca porţiune acil şi un heterociclu care conţine tiol (5-tio-1,2,3,4-tetrazol) în locul funcţiei acetoxil pe atomul de carbon-3metilen. Esterificarea grupării ^-hidroxil a funcţiei D-mandeloil depăşeşte instabilitatea cefamandolului în forme de dozare în stare solidă85 şi asigură concentraţii satisfăcătoare ale antibioticului părinte in vivo prin hidroliza spontană a esterului la pH neutru până la alcalin. Cefamandol este prima cefalosporină de a doua generaţie care va fi comercializată în Statele Unite.

Partea D-mandeloil a cefamandolului pare să confere rezistenţă la câteva jB-lactamaze, deoarece unele bacterii Gram-negative producătoare de jB-lactamaze (în special Enterobacteriaceae) care prezintă rezistenţă la cefazolină şi alte cefalosporine de prima generaţie sunt sensibile la cefamandol. În plus, este activ împotriva unor tulpini rezistente la ampicilină de Neisseria şi Haemophilus spp. Deşi rezistenţa la jB-lactamaze poate fi un factor în determinarea sensibilităţii tulpinilor bacteriene individuale la cefamandol, un studiu timpuriu86 a indicat că alţi factori, cum ar fi permeabilitatea şi activitatea intrinsecă, sunt frecvent mai importanţi. Izomerul L-mandeloil este semnificativ mai puţin activ decât izomerul D.

Cefamandol nafatul este foarte instabil în soluţie şi se hidrolizează rapid pentru a elibera cefamandol şi formiat. Cu toate acestea, nu există nicio pierdere a potenţei atunci când astfel de soluţii sunt păstrate timp de 24 de ore la temperatura camerei sau până la 96 de ore când sunt refrigerate. Oxidarea cu aer a formiatului eliberat la dioxid de carbon poate determina acumularea presiunii în flaconul de injecţie.

Cefonicid de sodiu, steril

Cefonicid Sodium (Monocid) este o cefalosporină de a doua generaţie care este similară structural cu cefamandol, cu excepţia faptului că conţine o grupare de acid metan sulfonic ataşată la poziţia N-1 a inelului tetrazol. Spectrul antimicrobian şi stabilitatea limitată a jB-lactamazei cefonicidului sunt în esenţă identice cu cele ale cefamandolului.

Cefonicidul este unic printre cefalosporinele de a doua generaţie prin faptul că are un timp de înjumătăţire seric neobişnuit de lung de aproximativ 4,5 ore. Legarea ridicată a proteinelor plasmatice cuplată cu secreţia tubulară renală lentă sunt aparent responsabile pentru durata lungă de acţiune. În ciuda fracţiei mari de medicament legat în plasmă, cefonicidul este distribuit în fluidele şi ţesuturile corpului, cu excepţia lichidului cefalorahidian.

Cefonicidul este furnizat ca o sare disodica foarte solubila in apa, sub forma unei pulberi sterile care trebuie reconstituita pentru injectare. Soluţiile sunt stabile timp de 24 de ore la 25°C şi timp de 72 de ore la frigider.

Ceforanid, steril

Ceforanida (Precef) a fost aprobată pentru utilizare clinică în Statele Unite în 1984. Este clasificată ca o cefalosporină de a doua generaţie deoarece proprietăţile sale antimicrobiene sunt similare cu cele ale cefamandolului. Prezintă o potenţă excelentă împotriva majorităţii

membrilor familiei Enterobacteriaceae, în special a K. pneumoniae, E. coli, P. mirabilis şi Enterobacter cloacae. Cu toate acestea, este mai puţin activ decât cefamandolul împotriva H. influenzae.

Durata de acţiune a ceforanidei se situează între cea a cefamandolului şi a cefonicidului. Are un timp de înjumătăţire seric de aproximativ 3 ore, permiţând dozarea de două ori pe zi pentru majoritatea indicaţiilor. Ceforanida este furnizată sub formă de sare disodică cristalină sterilă. Soluţiile parenterale sunt stabile timp de 4 ore la 25°C şi până la 5 zile când sunt refrigerate.

Cefoperazonă sodică, sterilă

Cefoperazona (Cefobid) este o cefalosporină anti-pseudomonală de a treia generaţie, care seamănă chimic şi microbiologic cu piperacilină. Este activ împotriva multor tulpini de P. aeruginosa, Proteus spp. indol-pozitiv, Enterobacter spp. şi S. marcescens care sunt rezistente la cefamandol. Este mai puţin activ decât cefalotina împotriva bacteriilor Gram-pozitive şi mai puţin activ decât cefamandolul împotriva majorităţii Enterobacteriaceae. Ca şi piperacilina, cefoperazona este hidrolizată de multe dintre jB-lactamazele care hidrolizează penicilinele. Spre deosebire de piperacilină, totuşi, este rezistentă la unele (dar nu la toate) jB-lactamazele care hidrolizează cefalosporinele.

Cefoperazona este excretată în principal în bilă. Disfuncţia hepatică poate afecta eliminarea acesteia din organism. Deşi doar 25% din antibioticul gratuit este recuperat în urină,

concentraţiile urinare sunt suficient de mari pentru a fi eficiente în gestionarea infecţiilor tractului urinar cauzate de organisme susceptibile. Timpul de înjumătăţire relativ lung (2 ore) permite administrarea de două ori pe zi. Soluţiile preparate din sarea de sodiu cristalină sunt stabile până la 4 ore la temperatura camerei. Dacă sunt refrigerate, vor rezista 5 zile fără pierderi apreciabile de potenţă.

Cefoxitin sodic, steril

Cefoxitin (Mefoxin) este un derivat semisintetic obţinut prin modificarea cefamicinei C, o cefalosporină 7^-metoxi-substituită izolată independent de diverse Streptomyces de către grupurile de cercetare din Japonia87 şi Statele Unite. Deşi este mai puţin puternică decât cefalotina împotriva bacteriilor Gram-pozitive şi cefamandolul împotriva majorităţii Enterobacteriaceae, cefoxitina este eficientă împotriva anumitor tulpini de bacili Gram

negativi (de exemplu, E. coli, K. pneumoniae, Providencia spp., S. marcescens, Proteus spp. indol-pozitiv, care sunt rezistente la aceste bacterii şi B. De asemenea, este eficient împotriva S. aureus şi N. gonorrhoeae rezistente la penicilină.

Activitatea cefoxitinei şi a cefamicinelor, în general, împotriva tulpinilor bacteriene rezistente se datorează rezistenţei lor la hidroliză de către ^-lactamazele conferite de substituentul 7^-metoxil.88 Cefoxitina este un inhibitor competitiv puternic al multor ft-lactamaze. Este, de asemenea, un inductor puternic al jB-lactamazelor mediate cromozomial. Tentaţia de a exploata proprietăţile de inhibare a jB-lactamazei ale cefoxitinei prin combinarea acesteia cu antibiotice jB-lactamaze labile la jB-lactamaze ar trebui temperată de posibilitatea de antagonism. De fapt, cefoxitina antagonizează acţiunea cefamandolului împotriva E. cloacae şi a carbenicilinei împotriva P. aeruginosa.89 Cefoxitina singură este în esenţă ineficientă împotriva acestor organisme.

Proprietăţile farmacocinetice ale cefoxitinei seamănă cu cele ale cefamandolului. Deoarece timpul său de înjumătăţire este relativ scurt, cefoxitina trebuie administrată de 3 sau 4 ori pe zi. Soluţiile de sare de sodiu destinate administrării parenterale sunt stabile 24 de ore la temperatura camerei şi 1 săptămână dacă sunt refrigerate. Substituţia 7^-metoxil stabilizează, într-o oarecare măsură, jB-lactama la hidroliza alcalină.

Rolul principal al cefoxitinei în terapie pare să fie pentru tratamentul anumitor infecţii anaerobe şi mixte aerob-anaerobe. De asemenea, este utilizat pentru a trata gonoreea cauzată de tulpinile producătoare de jB-lactamaze. Este clasificat ca agent de a doua generaţie datorită spectrului său de activitate.

Cefotetan disodic

Cefotetan (Cefotan) este o cefalosporină de a treia generaţie care este similară structural cu cefoxitina. Ca şi cefoxitina, cefotetanul este rezistent la distrugerea de către jB-lactamaze. Este, de asemenea, un inhibitor competitiv al multor jB-lactamaze şi cauzează tranzitorie

Capitolul 8 # Antibioticele antibacteriene 289 inactivarea unora dintre aceste enzime. Se raportează că cefotetanul are sinergie cu ^-lactamele sensibile la jB-lactamaze, dar, spre deosebire de cefoxitina, nu pare să provoace antagonism.90

Spectrul antibacterian al cefotetanului seamănă foarte mult cu cel al cefoxitinei. Este, totuşi, în general mai activ împotriva S. aureus, iar membrii familiei Enterobacteriaceae sensibili la ambii agenţi. De asemenea, prezintă o potenţă excelentă împotriva H. influenzae şi N. gonorrhoeae, inclusiv a tulpinilor producătoare de jS-lactamaze. Cefotetanul este puţin mai

puţin activ decât cefoxitina împotriva B. fragilis şi a altor anaerobi. Enterobacter spp. sunt în general rezistente la cefotetan, iar medicamentul este fără efect împotriva Pseudomonas spp.

Cefotetanul are un timp de înjumătăţire relativ lung de aproximativ 3,5 ore. Se administrează pe o schemă de dozare de două ori pe zi. Este excretat în mare parte nemodificat prin urină. Soluţiile apoase pentru administrare parenterală menţin potenţa timp de 24 de ore la 25°C. Soluţiile refrigerate sunt stabile timp de 4 zile.

Cefotetanul conţine grupul MTT care a fost asociat cu hipoprotrombinemie şi intoleranţă la alcool. O altă cefalosporină care nu are aceste proprietăţi ar trebui selectată pentru pacienţii cu risc de sângerare severă sau alcoolism.

Cefmetazol de sodiu

Cefmetazol (Zefazone) este o cefalosporină semisintetică, de a treia generaţie, parenterală, din grupul cefamicinei. Ca şi alte cefamicine, prezenţa grupării 7^-metoxil conferă rezistenţă multor jB-lactamaze. Cefmetazolul prezintă o potenţă semnificativ mai mare împotriva membrilor familiei Enterobacteriaceae, dar o activitate mai scăzută împotriva Bacteroides spp. decât cefoxitina. Este foarte activ împotriva N. gonorrhoeae, inclusiv a tulpinilor producătoare de jB-lactamaze. În comun cu alte cefamicine, cefmetazolul este ineficient împotriva Proteus, Enterobacter, Providencia, Serratia şi Pseudomonas spp. Cefmetazolul are porţiunea MTT asociată cu creşterea sângerării la anumiţi pacienţi cu risc crescut. Are un timp de înjumătăţire plasmatică de 1,1 ore.

Cefuroxima de sodiu

Cefuroxima (Zinacef) este prima dintr-o serie de cefalosporine substituite cu a-metoximinoacil care constituie majoritatea agenţilor de generaţia a treia disponibili pentru uz clinic. Un substituent sin alcoxi-imino este asociat cu stabilitatea ^-lactamazei în aceste cefalosporine.78 Cefuroxima este clasificată ca o cefalosporină de a doua generaţie deoarece spectrul său de activitate antibacteriană seamănă mai mult cu cel al cefamandolului. Este, totuşi, activ împotriva tulpinilor producătoare de jB-lactamaze care sunt rezistente la cefamandol, cum ar fi E. coli, K. pneumoniae, N. gonorrhoeae şi H. influenzae. Alţi agenţi patogeni Gramnegativi importanţi, cum ar fi Serratia, Proteus spp. indol-pozitiv, P. aeruginosa şi B. fragilis, sunt rezistenţi.

Cefuroxima este distribuită în tot organismul. Pătrunde în meningele inflamate în concentraţii suficient de mari pentru a fi eficient în meningita cauzată de organismele susceptibile. Este necesară administrarea de trei ori pe zi pentru a menţine nivelurile plasmatice eficiente pentru majoritatea organismelor sensibile, cum ar fi Neisseria

meningitidis, Streptococcus pneumoniae şi H. influenzae. Are un timp de înjumătăţire plasmatică de 1,4 ore.

Cefuroxima Axetil

Cefuroxima axetil (Ceftin) este esterul 1-acetioxietil al cefuroximei. În timpul absorbţiei, acest promedicament oral, lipofil, stabil al acidului, al cefuroximei este hidrolizat la cefuroximă de către enzimele intestinale şi/sau plasmatice. Esterul axetil oferă o biodisponibilitate orală de 35% până la 50% cefuroximă, în funcţie de condiţii. Absorbţia orală a esterului este crescută de alimente, dar este redusă de antiacide şi antagonişti ai histaminei H2. Ultimul efect se poate datora hidrolizei spontane a esterului în intestin din cauza pH-ului mai ridicat creat de aceste medicamente. Axetil este utilizat pentru tratamentul oral al infecţiilor care nu pun viaţa în pericol cauzate de bacterii care sunt sensibile la cefuroximă. Forma promedicamentului permite administrarea de două ori pe zi pentru astfel de infecţii.

Cefpodoxima Proxetil

Cefpodoxima proxetil (Vantin) este esterul izopropiloxicarboniletilic al cefpodoximei cefalosporinei de a treia generaţie. Acest promedicament activ oral este hidrolizat de esteraze în peretele intestinal şi în plasmă pentru a furniza cefpodoximă. Sunt disponibile tablete şi o pulbere pentru prepararea unei suspensii apoase pentru administrare orală la copii. Biodisponibilitatea orală a cefpodoximei din proxetil este estimată la aproximativ 50%. Administrarea promedicamentului cu alimente sporeşte absorbţia acestuia. Timpul de înjumătăţire plasmatică este de 2,2 ore, ceea ce permite administrarea pe un program de două ori pe zi.

Cefpodoxima este o cefalosporină cu spectru larg, cu activitate utilă împotriva unui spectru relativ larg de bacterii Grampozitive şi Gram negative. De asemenea, este rezistent la multe jB-lactamaze. Spectrul său de activitate include S. pneumoniae, Streptococcus pyogenes, S. aureus, H. influenzae, M. catarrhalis şi Neisseria spp. Cefpodoxima este, de asemenea, activă împotriva membrilor familiei Enterobacteriaceae, inclusiv E. coli, K. pneumoniae şi P. mirabilis. Astfel, îşi găseşte utilizare în tratamentul infecţiilor respiratorii superioare şi inferioare, cum ar fi faringita, bronşita, otita medie şi pneumonia dobândită în comunitate. De asemenea, este util pentru tratamentul gonoreei necomplicate.

Cefixim

Cefixima (Suprax) este prima cefalosporină de generaţia a treia, activă pe cale orală, care nu este un promedicament esteric care a fost aprobată pentru terapie în Statele Unite. Biodisponibilitatea orală este surprinzător de mare, variind de la 40% la 50%. Transportul facilitat al cefiximei de-a lungul membranelor de la marginea periei intestinale implicând sistemul purtător pentru dipeptide poate explica absorbţia sa orală surprinzător de bună.91 Acest rezultat nu era aşteptat, deoarece cefiximei nu are grupa „-amino ionizabilă prezentă în dipeptide şi ^-lactame cunoscute anterior ca fiind transportate de sistemul purtător.51,91.

Cefixima este o cefalosporină cu spectru larg care este rezistentă la multe jB-lactamaze. Este deosebit de eficient împotriva bacililor Gram negativi, inclusiv E. coli, Klebsiella spp., P. mirabilis, Proteus indol-pozitiv, Providencia şi unele Citrobacter spp. Majoritatea Pseudomonas, Enterobacter şi Bacteroides spp. sunt rezistente. De asemenea, are activitate utilă împotriva streptococilor, gonococilor, H. influenzae şi M. catarrhalis. Este mult mai puţin activă împotriva S. aureus. Cefixima este utilizată pentru tratamentul diferitelor infecţii ale tractului respirator (de exemplu, bronşită acută, faringită şi amigdalita) şi otită medie. De asemenea, este utilizat pentru a trata infecţiile necomplicate ale tractului urinar şi gonoreea cauzate de tulpinile bacteriene producătoare de jB-lactamaze.

Timpul de înjumătăţire relativ lung al cefiximei (t1/2 este de 3-4 ore) îi permite să fie administrat într-un program de două ori pe zi. Reabsorbţia tubulară renală şi o relativ mare

fracţiunea de legare a proteinelor plasmatice (—65%) contribuie la timpul lung de înjumătăţire. Este furnizat în două forme de dozare orală: tablete de 200 sau 400 mg şi o pulbere pentru prepararea unei suspensii apoase.

Cefotaximă sodică, sterilă

Cefotaxima (Claforan) a fost prima cefalosporină de a treia generaţie care a fost introdusă. Are o activitate excelentă cu spectru larg împotriva bacteriilor aerobe şi anaerobe Gram-pozitive şi Gramnegative. Este mai activ decât moxalactamul împotriva organismelor Gram-pozitive. Multe tulpini bacteriene producătoare de jB-lactamaze sunt sensibile la cefotaximă, inclusiv N. gonorrhoeae, Klebsiella spp., H. influenzae, S. aureus şi E. cloacae. Unele, dar nu toate, tulpinile de Pseudomonas sunt sensibile. Enterococii şi Listeria monocytogenes sunt rezistenţi.

Sin-izomerul cefotaximei este semnificativ mai activ decât anti-izomerul împotriva bacteriilor producătoare de jB-lactamază. Această diferenţă de potenţă se datorează, în parte, rezistenţei mai mari a izomerului syn la acţiunea ^-lactamazelor.78 Afinitatea mai mare a izomerului syn pentru PBP poate fi, totuşi, de asemenea un factor.92

Cefotaxima este metabolizată parţial în metabolitul desacetil mai puţin activ. Aproximativ 20% din metabolit şi 25% din medicamentul părinte sunt excretaţi prin urină. Medicamentul părinte ajunge în lichidul cefalorahidian în concentraţie suficientă pentru a fi eficient în tratamentul meningitei. Soluţiile de cefotaximă sodică trebuie utilizate în 24 de ore. Dacă sunt păstrate, acestea trebuie refrigerate. Soluțiile refrigerate menţin potenţa până la 10 zile.

Ceftizoximă sodică, sterilă

Ceftizoxima (Cefizox) este o cefalosporină de a treia generaţie care a fost introdusă în 1984. Acest agent rezistent la lactamaze prezintă o activitate excelentă împotriva Enterobacteriaceae, în special E. coli, K. pneumoniae, E. cloacae, Enterobacter aerogenes, indol-pozitiv şi indol-negativ, indol-pozitiv şi indol-negativ. Se spune că ceftizoxima este mai activă decât cefoxitina împotriva B. fragilis. De asemenea, este foarte activ împotriva bacteriilor Gram-pozitive. Activitatea sa împotriva P. aeruginosa este oarecum variabilă şi mai mică decât cea a cefotaximei sau a cefoperazonei.

Na+

Ceftizoxima nu este metabolizată in vivo. Este excretat în mare parte nemodificat prin urină. Nivelurile adecvate ale medicamentului sunt atinse în lichidul cefalorahidian pentru tratamentul meningitei bacteriene Gram-negative sau Gram-pozitive. Trebuie administrat pe o schemă de dozare de trei ori pe zi din cauza timpului său de înjumătăţire relativ scurt. Ceftizoxima sodică este foarte stabilă în stare uscată. Soluţiile menţin potenţa până la 24 de ore la temperatura camerei şi 10 zile când sunt refrigerate.

Ceftriaxona disodica, sterila

Ceftriaxona (Rocephin) este o cefalosporină rezistentă la ^-lactamaze, cu un timp de înjumătăţire seric extrem de lung. Dozarea o dată pe zi este suficientă pentru majoritatea indicaţiilor. Doi factori contribuie la durata prelungită de acţiune a ceftriaxonei: legarea ridicată a proteinelor în plasmă şi excreţia urinară lentă. Ceftriaxona este excretată atât prin bilă, cât şi prin urină. Excreţia sa urinară nu este afectată de probenecid. În ciuda volumului său de distribuţie relativ scăzut, ajunge în lichidul cefalorahidian în concentraţii care sunt eficiente în meningită. Se observă farmacocinetica neliniară.

OH

Ceftriaxona conţine un sistem heterociclic foarte acid pe gruparea 3-tiometil. Se crede că acest sistem inelar neobişnuit de dioxotriazine conferă proprietăţile farmacocinetice unice ale acestui agent. Ceftriaxona a fost asociată cu „nămol" sau pseudolitiază detectată ecografic în vezica biliară şi în canalul biliar comun.93 Simptomele colecistitei pot apărea la pacienţii susceptibili, în special la cei aflaţi sub tratament prelungit sau cu doze mari de ceftriaxonă. Vinovatul a fost identificat ca fiind chelatul de calciu.

Ceftriaxona prezintă o activitate antibacteriană excelentă cu spectru larg atât împotriva organismelor Gram-pozitive, cât şi împotriva organismelor Gram-negative. Este foarte rezistent la majoritatea jB-lactamazelor mediate cromozomial şi plasmidic. Activitatea ceftriaxonei împotriva Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Proteus indol-pozitiv şi Pseudomonas spp. este deosebit de impresionant. De asemenea, este eficient în tratamentul gonoreei rezistente la ampicilină şi al infecţiilor cu H. influenzae, dar în general mai puţin activ decât cefotaxima împotriva bacteriilor Gram-pozitive şi B. fragilis.

Soluţiile de ceftriaxonă sodică trebuie utilizate în 24 de ore. Ele pot fi păstrate până la 10 zile dacă sunt refrigerate.

Ceftazidimă sodică, sterilă

Ceftazidima (Fortaz, Tazidime) este o cefalosporină de generaţia a treia rezistentă la ^-lactamaze, care este remarcată pentru activitatea sa antiseudomonală. Este activ împotriva unor tulpini de P. aeruginosa care sunt rezistente la cefoperazonă şi ceftriaxonă. Ceftazidima este, de asemenea, foarte eficientă împotriva tulpinilor producătoare de jB-lactamaze din familia Enterobacteriaceae. Este, în general, mai puţin activ decât cefotaxima împotriva bacteriilor Gram-pozitive şi B. fragilis.

Structura ceftazidimei conţine două caracteristici demne de remarcat: (a) o grupare 2-metilpropionicoxaminoacil care conferă rezistenţă la ^-lactamaze şi, eventual, permeabilitate crescută prin canalele porinelor învelişului celular şi (b) o grupare piridinium în poziţia 3 care conferă proprietăţi zwitterionice moleculei.

Ceftazidima se administrează parenteral de 2 sau 3 ori pe zi, în funcţie de severitatea infecţiei. Timpul său de înjumătăţire seric este de aproximativ 1,8 ore. A fost folosit eficient pentru tratamentul meningitei cauzate de H. influenzae si N. meningitidis.

CEFALOSPORINE MAI NOI

Cefalosporinele aflate în prezent în studii clinice sau care sunt recent comercializate în Statele Unite se împart în două categorii: (a) cefalosporine rezistente la jB-lactamaze active pe cale orală şi (b) cefalosporine antipseudomonale rezistente la jB-lactamaze parenterale. Starea unora dintre aceşti compuşi aşteaptă o evaluare clinică mai extinsă. Cu toate acestea, se pare că toate progresele pe care le reprezintă vor fi relativ modeste.

Ceftibuten

Ceftibuten (Cedax) este un analog nou introdus recent din punct de vedere chimic al oximinocefalosporinelor în care o grupare olefinică de metilen (C=CHCH2-) cu stereochimia Z a înlocuit gruparea syn oximino (C=NO-). Această înlocuire izosterică dă un compus care păstrează rezistenţa la hidroliză catalizată de multe jB-lactamaze, are stabilitate chimică îmbunătăţită şi este activ pe cale orală. Absorbţia orală este rapidă şi aproape completă. Are cea mai mare biodisponibilitate orală dintre cefalosporinele de generaţia a treia.94 Ceftibutenul este excretat în mare parte nemodificat în urină şi are un timp de înjumătăţire de aproximativ 2,5 ore. Legarea de proteinele plasmatice a acestei cefalosporine este estimată la 63%.

OH

Ceftibuten are o potenţă excelentă împotriva majorităţii membrilor familiei Enterobacteriaceae, H. influenzae, Neisseria spp. şi M. catarrhalis. Nu este activ împotriva S. aureus sau P. aeruginosa şi prezintă o activitate antistreptococică modestă. Ceftibutenul este recomandat în gestionarea infecţiilor tractului respirator, ale tractului urinar şi ginecologic dobândite în comunitate.

Cefpirome

Cefpirome (Cefrom) este o cefalosporină parenterală mai nouă, rezistentă la jB-lactamaze, cu o grupare cuaternară de amoniu în poziţia 3 a nucleului cefem. Deoarece potenţa sa împotriva bacteriilor Gram-pozitive şi Gram-negative rivalizează cu cea a cefalosporinelor din prima generaţie şi, respectiv, din a treia generaţie, cefpirome este prezentat drept prima cefalosporină din a patra generaţie. Enterobacter, Citrobacter şi Serratia spp. Eficacitatea sa împotriva P. aeruginosa este comparabilă cu cea a ceftazidimei. Cefpirom este excretat în mare parte nemodificat în urină, cu un timp de înjumătăţire de 2 ore.

Cefepime

Cefepime (Maxipime, Axepin) este o cefalosporină parenterală, rezistentă la lactamaze, care este similară din punct de vedere chimic şi microbiologic cu cefpirom. Are, de asemenea, un spectru larg antibacterian, cu activitate semnificativă împotriva bacteriilor Gram-pozitive şi Gram-negative, inclusiv streptococi, stafilococi, Pseudomonas spp. şi Enterobacteriaceae. Este activ împotriva unor izolate bacteriene care sunt rezistente la ceftazidimă.96 Eficacitatea cefepimei a fost demonstrată în tratamentul infecţiilor tractului urinar, infecţiilor tractului respirator inferior, infecţiilor pielii şi ale ţesuturilor moi, osteomielitei cronice şi infecţiilor intraabdominale şi biliare. Se elimină prin urină cu un timp de înjumătăţire de 2,1 ore. Se leagă minim de proteinele plasmatice. Cefepima este, de asemenea, o cefalosporină de a patra generaţie.

Evoluţii viitoare în

Design pentru cefalosporine

Eforturile recente de cercetare în domeniul cefalosporinelor s-au concentrat în primul rând pe două proprietăţi antibiotice dorite: (a) permeabilitate crescută la bacilii Gram negativi, ceea ce duce la

eficacitate sporită împotriva tulpinilor rezistente la permeabilitate de Enterobacteriaceae şi P. aeruginosa şi (b) afinitate crescută pentru PBP modificate, în special PBP 2a (sau PBP 2') al MRSA.31

Observaţia că anumite cefalosporine substituite cu catecol prezintă o activitate antibacteriană cu spectru larg marcat a condus la descoperirea că astfel de compuşi şi alţi analogi capabili să chelaţi fierul ar putea imita sideroforii naturali (peptide care chelaţi fierul) şi, astfel, să fie transportate activ în celulele bacteriene prin intermediul sistemului de transport al fier dependent de tonB, care oferă tulpinilor celulare care rezistă la atacul celular. penetrarea cefalosporinelor.

O cefalosporină care conţine catecol care prezintă o activitate antibacteriană excelentă in vitro împotriva izolatelor clinice şi proprietăţi farmacocinetice promiţătoare este GR-69153. GR-69153 este o cefalosporină parenterală rezistentă la jB-lactamaze, cu un spectru larg de activitate împotriva bacteriilor Gram-pozitive şi Gram-negative.

Spectrul antibacterian al GR-69153 include majoritatea membrilor familiei Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, H. influenzae, N. gonorrhoeae, M. catarrhalis, stafilococi, streptococi şi Acinetobacter spp. Nu a fost activ împotriva enterococilor, B. fragilis sau MRSA. Timpul de înjumătăţire al GR-69153 la voluntari umani a fost determinat a fi de 3,5 ore, ceea ce sugerează că metabolismul de către catecol-O-metil-transferaza poate să nu fie un factor important. Timpul de înjumătăţire relativ lung ar permite administrarea parenterală o dată pe zi pentru tratamentul multor infecţii bacteriene grave.

GR-69153

O cefalosporină experimentală care a prezentat o promisiune considerabilă împotriva MRSA în evaluările preclinice este TOC-039.

TOC-039 este o hidroxiimino cefalosporină parenterală, rezistentă la jB-lactamaze, cu o catenă laterală de viniltiopiridil ataşată la poziţia 3 a nucleului cefem. Este un agent cu spectru larg, care prezintă o activitate bună împotriva majorităţii bacteriilor aerobe Gram-pozitive şi Gram-negative, inclusiv stafilococi, streptococi, enterococi, H. influenzae, M. catarrhalis şi majoritatea familiei Enterobacteriaceae.99 Câteva tulpini de P. vulgaris, S. marcescens şi T. este inactiv şi T. împotriva P. aeruginosa. Deşi concentraţia minimă de inhibare (MIC) a TOC-039 împotriva MRSA este puţin mai mică decât cea a vancomicinei, este mai rapid bacteriocid. Evaluările clinice viitoare vor determina dacă TOC-039 are proprietăţile farmacocinetice şi antibacteriene adecvate in vivo pentru a fi aprobat pentru tratamentul infecţiilor bacteriene la om.

O MONOBACTAME

Dezvoltarea antibioticelor monobactamice utile a început cu izolarea independentă a sulfazecinului (SQ 26.445) şi a altor antibiotice monociclice jB-lactamice din bacteriile saprofite din sol în Japonia100 şi Statele Unite.101 S-a constatat că sulfazecinul este slab activ ca agent antibacterian, dar foarte rezistent la jB-lactamaze.

Studiile ample SAR102 au condus în cele din urmă la dezvoltarea aztreonamului, care are proprietăţi utile ca agent antibacterian. Lucrările timpurii au stabilit că grupul 3-metoxi, care a fost parţial responsabil pentru stabilitatea ^-lactamazei din serie, a contribuit la potenţa antibacteriană scăzută şi la stabilitatea chimică slabă a acestor antibiotice. O grupare 4-metil, cu toate acestea, creşte stabilitatea la ^-lactamaze şi activitatea împotriva bacteriilor Gram-negative în acelaşi timp. Din păcate, potenţa împotriva bacteriilor Gram-pozitive scade. Substituţia 4,4-Gem-dimetil scade uşor potenţa antibacteriană după administrarea orală.

Produse

Aztreonam disodic

Aztreonam (Azactam) este un monobactam preparat prin sinteză totală. Se leagă cu afinitate mare de PBP 3 numai în bacteriile Gramnegative. Este inactiv împotriva bacteriilor Gram-pozitive şi anaerobilor. ^-Rezistenţa lactamazei este ca cea a ceftazidimei, care are aceeaşi grupare oximinoacil la acid izobutiric. Aztreonam nu induce jB-lactamaze mediate cromozomial.

NH3

N^S

Na+ O'/O

/ N
6

HN

,0 OX _

O'O Na+

Aztreonam este deosebit de activ împotriva bacililor Gramnegativi aerobi, inclusiv E. coli, K. pneumoniae, Klebsiella oxytoca, P. mirabilis, S. marcescens, Citrobacter spp. şi P. aeruginosa. Este utilizat pentru a trata infecţiile urinare şi ale căilor respiratorii inferioare, infecţiile intraabdominale şi infecţiile ginecologice, precum şi septicemiile cauzate de aceste organisme. Aztreonam este, de asemenea, eficient împotriva, dar nu este utilizat în prezent pentru a trata, infecţiile cauzate de Haemophilus, Neisseria, Salmonella, Proteus indol-pozitiv şi Yersinia spp. Nu este activ împotriva bacteriilor Gram-pozitive, bacteriilor anaerobe sau a altor specii de Pseudomonas.

Excreţia urinară este de aproximativ 70% din doza administrată. O parte este excretată prin bilă. Timpul de înjumătăţire plasmatică este de 1,7 ore, ceea ce permite administrarea aztreonamului de 2 sau 3 ori pe zi, în funcţie de severitatea infecţiei. Mai puţin de 1% dintr-o doză de aztreonam administrată pe cale orală este absorbită, determinând sugestia că această ^-lactamă ar putea fi utilizată pentru a trata infecţiile intestinale.

Sarea disodica a aztreonamului este foarte solubila in apa. Soluţiile pentru administrare parenterală care conţin 2% sau mai puţin sunt stabile timp de 48 de ore la temperatura camerei. Soluţiile refrigerate îşi păstrează puterea maximă timp de 1 săptămână.

Tigemonam

Tigemonam este un monobactam mai nou care este activ pe cale orală.103 Este foarte rezistent la jB-lactamaze. Spectrul de activitate antibacterian seamănă cu cel al aztreonamului. Este foarte activ împotriva Enterobacteriaceae, inclusiv E. coli, Klebsiella, Proteus, Citrobacter, Serratia şi Enterobacter spp. De asemenea, prezintă o potenţă bună împotriva H. influenzae şi N. gonorrhoeae. Tigemonam nu este deosebit de activ împotriva bacteriilor Gram-pozitive sau anaerobe şi este inactiv împotriva P. aeruginosa.

Spre deosebire de biodisponibilitatea orală slabă a aztreonamului, absorbţia orală a tigemonamului este excelentă. Ar putea deveni un agent valoros pentru tratamentul oral al infecţiilor tractului urinar şi al altor infecţii care nu pun viaţa în pericol cauzate de bacteriile Gram-negative producătoare de jB-lactamaze.

O AMINOGLICOZIDE

Descoperirea streptomicinei, primul antibiotic aminoglicozidic utilizat în chimioterapie, a fost rezultatul unei căutări planificate şi deliberate începute în 1939 şi dusă la bun sfârşit în 1944 de către Schatz şi asociaţii.104 Acest succes a stimulat căutările la nivel mondial pentru antibiotice din actinomicete şi, în special, din genul Streptomyces. Printre multele antibiotice izolate din acel gen, mai multe sunt compuşi strâns înrudiţi ca structură cu streptomicina. Şase dintre ele - kanamicina, neomicina, paromomicină, gentamicina, tobramicină şi netilmicină - sunt comercializate în prezent în Statele Unite. S-a adăugat amikacina, un derivat semisintetic al kanamicinei A şi este posibil ca în viitor să fie introduse aminoglicozide suplimentare.

Toate antibioticele aminoglicozide sunt absorbite foarte slab (mai puţin de 1% în circumstanţe normale) după administrarea orală, iar unele dintre ele (kanamicină, neomicina şi paromomicină) sunt administrate pe această cale pentru tratamentul infecţiilor GI. Datorită activităţii lor antimicrobiene puternice cu spectru larg, sunt utilizaţi şi pentru tratamentul infecţiilor sistemice. Efectele lor secundare nedorite, în special ototoxicitatea şi nefrotoxicitatea, au limitat utilizarea lor sistemică la infecţii grave sau infecţii cauzate de tulpini bacteriene rezistente la alţi agenţi. Când sunt administrate pentru infecţii sistemice, aminoglicozidele trebuie administrate parenteral, de obicei prin injecţie intramusculară. Un antibiotic suplimentar obţinut din Streptomyces, spectinomicina, este, de asemenea, o aminoglicozidă, dar diferă chimic şi microbiologic de ceilalţi membri ai grupului. Este utilizat exclusiv pentru tratamentul gonoreei necomplicate.

Chimie

Aminoglicozidele sunt numite astfel deoarece structurile lor constau din amino zaharuri legate glicozidic. Toate au cel puţin o aminohexoză, iar unele au o pentoză lipsită de o grupare amino (de exemplu, streptomicina, neomicină şi paromomicină). în plus, fiecare dintre aminoglicozidele utile clinic conţine un inel central 1,3-diaminociclohexan puternic substituit; în kanamicină, neomicină, gentamicină şi tobramicină, este deoxistreptamina, iar în streptomicină, este streptadină. Aminoglicozidele sunt astfel compuşi puternic bazici care există ca policationi la pH fiziologic. Sărurile lor de acid anorganic sunt foarte solubile în apă. Toate sunt disponibile sub formă de sulfaţi. Soluţiile de săruri de aminoglicozide sunt stabile la autoclavare. Solubilitatea ridicată în apă a aminoglicozidelor contribuie fără îndoială la proprietăţile lor farmacocinetice. Acestea se distribuie bine în majoritatea fluidelor corporale, dar nu în sistemul nervos central, oase sau ţesuturile adipoase sau conjunctive. Acestea tind să se concentreze în rinichi şi sunt excretate prin filtrare glomerulară. Aminoglicozidele nu sunt aparent metabolizate in vivo.

Spectrul de activitate

Deşi aminoglicozidele sunt clasificate drept antibiotice cu spectru larg, cea mai mare utilitate a acestora constă în tratamentul infecţiilor sistemice grave cauzate de bacili Gram negativi aerobi. Alegerea agentului este în general între kanamicină, gentamicină, tobramicină, netilmicină şi amikacină. Cocii aerobi Gram-negativi şi Gram-pozitivi (cu excepţia stafilococilor) tind să fie mai puţin sensibili; astfel, ^-lactamele şi alte antibiotice

tind să fie preferate pentru tratamentul infecţiilor cauzate de aceste organisme. Bacteriile anaerobe sunt invariabil rezistente la aminoglicozide. Streptomicina este cea mai eficientă din grup pentru chimioterapia infecţiilor TBC, bruceloză, tularemie şi Yersinia. Paromomicina este utilizată în principal în chimioterapia dizenteriei amibiene. În anumite circumstanţe, antibioticele aminoglicozide şi ^8-lactamice exercită o acţiune sinergică in vivo împotriva unor tulpini bacteriene atunci când cele două sunt administrate în comun. De exemplu, carbenicilina şi gentamicina sunt sinergice faţă de tulpinile sensibile la gentamicina de P. aeruginosa şi alte câteva specii de bacili Gram negativi, iar penicilina G şi streptomicina (sau gentamicina sau kanamicina) tind să fie mai eficiente decât oricare dintre agenţii singuri în tratamentul enterococicului. Cele două tipuri de antibiotice nu trebuie combinate în aceeaşi soluţie deoarece sunt incompatibile din punct de vedere chimic. Se crede că deteriorarea peretelui celular cauzată de antibioticul ^-lactamic creşte penetrarea aminoglicozidei în celula bacteriană.

Mecanismul de acţiune

Cele mai multe studii privind mecanismul de acţiune antibacteriană a aminoglicozidelor au fost efectuate cu streptomicina. Cu toate acestea, se consideră că acţiunile specifice ale altor aminoglicozide sunt similare calitativ. Aminoglicozidele acţionează direct asupra ribozomului bacterian pentru a inhiba iniţierea sintezei proteinelor şi pentru a interfera cu fidelitatea traducerii mesajului genetic. Ele se leagă de subunitatea ribozomală 30S pentru a forma un complex care nu poate iniţia polimerizarea adecvată a aminoacizilor.105 Legarea streptomicinei şi a altor aminoglicozide de ribozomi provoacă, de asemenea, interpretarea greşită a mutaţiilor codului genetic, rezultat aparent din eşecul unor ARN-uri aminoacil specific de a recunoaşte codonii corespunzători de pe ARN-ul mesager şi aminoacizii (încorporarea ARNmului) improprii. lanţul peptidic.106 Dovezile sugerează că aminoglicozidele care conţin deoxistreptamină diferă cantitativ de streptomicina în ceea ce priveşte determinarea unei citiri greşite la concentraţii mai mici decât cele necesare pentru a preveni iniţierea sintezei proteinelor, în timp ce streptomicina este la fel de eficientă în inhibarea iniţierii şi pentru a provoca citirea greşită.107 Toate antibioticele aminoglicozide disponibile comercial sunt bactericide, cu excepţia spectinomicinei. Mecanismul de acţiune bactericidă a aminoglicozidelor nu este cunoscut.

Rezistenţa microbiană

Dezvoltarea tulpinilor de Enterobacteriaceae rezistente la antibiotice este o problemă medicală serioasă, bine-cunoscută. Infecţiile nosocomiale (dobândite în spital) cauzate de aceste organisme sunt adesea rezistente la terapia cu antibiotice. Cercetările au stabilit în mod clar că în rândul bacililor Gram negativi există rezistenţă la mai multe medicamente la diferite antibiotice şi poate fi transmisă la tulpini anterior nerezistente ale aceleiaşi specii şi, într-adevăr, la diferite specii de bacterii. Rezistenţa este transferată de la o bacterie la alta prin factorii R extracromozomiali (ADN) care se auto-replica şi sunt transferaţi prin conjugare (contact direct). Antibioticele aminoglicozide, datorită acţiunii lor bactericide puternice împotriva bacililor Gram negativi, sunt acum preferate pentru tratamentul multor infecţii grave cauzate de bacterii coliforme. Cu toate acestea, s-a dezvoltat un model de

rezistenţă bacteriană la fiecare dintre antibioticele aminoglicozide pe măsură ce utilizarea lor clinică a devenit mai răspândită. În consecinţă, există tulpini bacteriene rezistente la streptomicina, kanamicina şi gentamicina. Tulpinile purtătoare de factori R pentru rezistenţa la aceste antibiotice sintetizează enzime care sunt capabile să acetileze, fosforileze sau adenililate grupările cheie amino sau hidroxil ale aminoglicozidelor. O mare parte din efortul recent în cercetarea aminoglicozidelor este îndreptat către identificarea de antibiotice noi sau modificarea existente, care sunt rezistente la inactivarea de către enzimele bacteriene.

Rezistența aminoglicozidelor individuale la enzime de inactivare specifice poate fi înțeleasă, în mare măsură, prin utilizarea principiilor chimice. În primul rând, se poate presupune că, dacă grupul funcțional țintă este absent într-o poziție a structurii atacată în mod normal de o enzimă de inactivare, atunci antibioticul va fi rezistent la enzimă. În al doilea rând, factorii sterici pot conferi rezistență la atac la funcționalitățile altfel susceptibile la atacul enzimatic. De exemplu, conversia unei grupări amino primare într-o amină secundară inhibă ^-acetilarea de către anumite aminoglicozid acetil transferaze. Au fost identificate şi parţial caracterizate cel puţin nouă tipuri diferite de enzime de inactivare a aminoglicozidelor.108 Locurile de atac ale acestor enzime şi biochimia reacţiilor de inactivare sunt descrise pe scurt, folosind structura kanamicinei B (care deține distincția dubioasă de a fi un substrat pentru toate enzimele descrise (fig. 8).

Enzimele de inactivare a aminoglicozidelor includ (a) aminoacetiltransferaze (denumite AAC), care acetilează 6'-NH2 al inelului I, 3-NH2 al inelului II sau 2'-NH2 al inelului I; (b) fosfotransferaze (denumite APH), care fosforilează 3'-OH al inelului I sau 2"-OH al inelului III şi (c) nucleotidiltransferazele (ANT), care adenilează 2"-OH al inelului III, 4'-OH al inelului I sau 4"-OH al inelului III.

Gentamicinele şi tobramicina nu au o grupare 3’-hidroxil în inelul I (a se vedea secţiunea despre produsele individuale pentru structuri) şi, în consecinţă, nu sunt inactivate de enzimele fosfotransferaze care fosforilează acea grupă în kanamicine. Gentamicină C1 (dar nu și gentamicine Cla

sau C2 sau tobramicină) este rezistentă la acetiltransferaza care acetilează gruparea 6’-amino din inelul I al kanamicinei B. Toate gentamicinele sunt rezistente la enzima nucleotidiltransferaza care adenilizează gruparea 4"-hidroxil ecuatorială secundară a kanamicinei B, deoarece gruparea este orientată 4"-hidroxil-gentaxil în partea ecuatorială secundară. axial. Îndepărtarea grupărilor funcţionale susceptibile de a ataca ocazional o aminoglicozidă poate duce la derivaţi care rezistă la inactivarea enzimatică şi păstrează activitatea. De exemplu, 3'-deoxi-, 4'-deoxi- şi 3',4'-dideoxicanamicinele sunt mai asemănătoare cu gentamicinele şi tobramicină în modelele lor de activitate împotriva izolatelor clinice care rezistă la una sau mai multe dintre enzimele de inactivare a aminoglicozidelor.

Cea mai semnificativă descoperire realizată până acum în căutarea aminoglicozidelor rezistente la enzimele bacteriene a fost dezvoltarea amikacinei, derivatul acidului 1-AL-(-)-

amino-a-hidroxibutiric (l-AHBA) al canamicinei A. Acest compus remarcabil păstrează cea mai mare parte a potenţei intrinseci a kanamicinei A, cu excepţia enzimelor cunoscute, toate fiind rezistente la toate aminoglicozidele. aminoacetiltransferaza care acetilează gruparea 6'-amino şi nucleotidiltransferaza care adenilizează gruparea 4'-hidroxil a inelului I.108,109 Cauza rezistenţei amikacinei la inactivarea enzimatică este necunoscută, dar s-a sugerat că introducerea L-AHBA a scăzut marcajul de afinitate pentru inactivarea grupului kanamycin. enzime. Importanţa rezistenţei amikacinei la inactivarea enzimatică se reflectă în rezultatele unei investigaţii privind eficacitatea comparativă a amikacinei şi a altor aminoglicozide faţă de izolate clinice ale tulpinilor bacteriene cunoscute a fi rezistente la una sau mai multe dintre aminoglicozide.110 În acest studiu, amikacina a fost eficientă împotriva a 91% din izolate (cu o gamă de 7%-100 de izolate). Dintre tulpinile susceptibile la alte aminoglicozide utile sistemic, 18% au fost sensibile la kanamicina, 36% la gentamicină şi 41% la tobramicină.

Rezistenţa la nivel scăzut asociată cu absorbţia diminuată a aminoglicozidelor a fost observată la anumite tulpini de P. aeruginosa izolate din infecţii nosocomiale.111 Sensibilitatea bacteriană la aminoglicozide necesită absorbţia medicamentului printr-un proces activ dependent de energie.112 Absorbţia este iniţiată prin legarea membranei cationice aminoglicozidei anidoglicozidei. Apoi are loc transferul legat de transportul de electroni al aminoglicozidei prin membrana celulară. Cationii divalenţi precum Ca2+ şi Mg2+ antagonizează transportul aminoglicozidelor în celulele bacteriene prin interferarea cu legarea acestora la fosfolipidele membranei celulare. Rezistenţa bacteriilor anaerobe la acţiunea letală a aminoglicozidelor se datorează aparent absenţei procesului de transport activ condus de respiraţie pentru transportul antibioticelor.

Relaţii structură-activitate

În ciuda complexităţii inerente diferitelor structuri de aminoglicozide, s-au făcut unele concluzii asupra SAR din această clasă de antibiotice.113 Astfel de concluzii au fost formulate pe baza comparaţiilor dintre structurile aminoglicozidelor naturale, a rezultatelor modificărilor semisintetice selective şi a elucidării locurilor de inactivare de către enzimele bacteriene. Este convenabil să discutăm secvenţial SAR-urile aminoglicozide în termeni de substituenţi din inelele I, II şi III.

Inelul I este extrem de important pentru activitatea antibacteriană caracteristică cu spectru larg şi este ţinta principală pentru enzimele de inactivare a bacteriilor. Funcţiile amino la 6' şi 2' sunt deosebit de importante deoarece kanamicina B (6'-amino, 2'-amino) este mai activă decât kanamicina A (6'-amino, 2'-hidroxil), care la rândul său este mai activă decât kanamicina C (6'-hidroxil, 2'-amino). Metilarea fie în poziţiile 6'-carbon, fie în poziţiile 6'-amino nu scade în mod apreciabil activitatea antibacteriană şi conferă rezistenţă la acetilarea enzimatică a grupării 6'-amino. Îndepărtarea grupării 3'-hidroxil sau 4'-hidroxil sau a ambelor din kanamicină (de exemplu, 3',4'-dideoxicanamicină B sau dibekacină) nu reduce potenţa antibacteriană. Gentamicinele nu au, de asemenea, funcţii de oxigen în aceste poziţii, la fel ca sisomicina şi netilmicina, care au, de asemenea, o legătură dublă 4',5'. Niciunul dintre aceşti derivaţi nu este inactivat de enzimele fosfotransferaze care

fosforilează gruparea 3’-hidroxil. Evident, derivaţii 3’-fosforilaţi au afinitate foarte scăzută pentru situsurile de legare a aminoglicozidelor din ribozomii bacterieni.

Puţine modificări ale grupărilor funcţionale inelului II (deoxistreptamină) sunt posibile fără o pierdere apreciabilă a activităţii în majoritatea aminoglicozidelor. Gruparea 1-amino a kanamicinei A poate fi acilată (de exemplu, amikacina), totuşi, cu activitatea reţinută în mare măsură. Netilmicina (1-N-etilsomicina) păstrează potenţa antibacteriană a sisomicinei şi este rezistentă la mai multe enzime suplimentare care inactivează bacteriile. Se pretinde că 2"-hidroxizizomicina este rezistentă la tulpinile bacteriene care adenilează gruparea 2"-hidroxil a inelului III, în timp ce 3-deaminozomicina prezintă o activitate bună împotriva tulpinilor bacteriene care elaborează enzime 3-acetilante.

Grupările funcţionale ale inelului III par a fi oarecum mai puţin sensibile la modificările structurale decât cele ale inelului I sau ale inelului II. Deşi 2"-deoxigentamicinele sunt semnificativ mai puţin active decât omologii lor 2"-hidroxil, derivaţii 2"-amino (seldomicinele) sunt foarte activi. Gruparea 3"-amino a gentamicinelor poate fi primară sau secundară cu potenţă antibacteriană mare. Mai mult, gruparea 4"-hidroxil poate fi axială sau ecuatorială cu o mică modificare a potenţei.

În ciuda îmbunătăţirii potenţei antibacteriene şi a spectrului dintre antibioticele aminoglicozide mai noi care apar în mod natural şi semisintetice, eforturile de a găsi agenţi cu marje de siguranţă îmbunătăţite au fost dezamăgitoare. Potenţialul de toxicitate al acestor agenţi chimioterapeutici importanţi continuă să restrângă utilizarea lor în mare măsură la mediul spitalicesc.

Descoperirea agenţilor cu rapoarte mai mari potenţă/toxicitate rămâne un obiectiv important al cercetării aminoglicozidelor. Cu toate acestea, într-o revizuire acum oarecum datată, Price114 şi-a exprimat îndoiala că multe descoperiri clinice semnificative în cercetarea aminoglicozidelor vor avea loc în viitor.

Produse

Sulfat de streptomicina, steril

Sulfatul de streptomicina este o pulbere albă, inodoră, higroscopică, dar stabilă faţă de lumină şi aer. Este liber solubil în apă, formând soluţii uşor acide sau aproape neutre. Este foarte puţin solubil în alcool şi este insolubil în majoritatea solvenţilor organici. Hidroliza acidă produce streptidină şi streptobiozamină, compusul care este o combinaţie de L-streptoză şi N-metil-L-glucozamină.

Streptomicina acţionează ca o bază triacidă prin efectul celor două grupări guanidino puternic bazice şi al grupării metilamino mai slab bazice. Soluţiile apoase pot fi păstrate la temperatura camerei timp de 1 săptămână fără nicio pierdere a potenţei, dar sunt cele mai

stabile dacă pH-ul este între 4,5 şi 7,0. Soluţiile se descompun dacă sunt sterilizate prin încălzire, astfel încât soluţiile sterile se prepară prin adăugarea de apă distilată sterilă la pulberea sterilă. Sărurile timpurii ale streptomicinei conţineau impurităţi greu de îndepărtat şi au provocat o reacţie asemănătoare histaminei. Prin formarea unui complex cu clorură de calciu a fost posibilă eliberarea streptomicinei de aceste impurităţi şi obţinerea unui produs care a fost în general bine tolerat.

Organismul care produce streptomicina, S. griseus, produce şi alţi câţiva compuşi antibiotici: hidroxistreptomicina, manisidostreptomicina şi cicloheximidă (qv). Dintre acestea, doar cicloheximida a atins importanţă ca substanţă utilă din punct de vedere medicinal. Termenul de streptomicina A a fost folosit pentru a se referi la ceea ce se numeşte în mod obişnuit streptomicina, iar manisidostreptomicina a fost numită streptomicina B. Hidroxistreptomicina diferă de streptomicina prin faptul că are o grupare hidroxil în locul unuia dintre atomii de hidrogen ai grupării metil streptozei. Manisidostreptomicina are un reziduu manoză ataşat în legătură glicozidică prin gruparea hidroxil la C-4 a fragmentului N-metil-L-glucozamină. Lucrarea lui Dyer şi colab.115,116 pentru a stabili structura stereochimică a streptomicinei a fost finalizată şi confirmată cu sinteza totală a streptomicinei şi dihidrostreptomicinei de către oamenii de ştiinţă japonezi.117

Din punct de vedere clinic, o problemă care apare uneori cu utilizarea streptomicinei este dezvoltarea timpurie a tulpinilor rezistente de bacterii, necesitând o schimbare a terapiei. Alţi factori care limitează utilizarea terapeutică a streptomicinei sunt toxicităţile cronice. Au fost observate reacţii neurotoxice după utilizarea streptomicinei. Acestea se caracterizează prin vertij, tulburări de echilibru şi diminuarea percepţiei auditive. În plus, nefrotoxicitatea apare cu o oarecare frecvenţă. Pacienţii care urmează tratament cu streptomicină ar trebui să aibă controale frecvente ale parametrilor de monitorizare renală. Reacţiile de toxicitate cronică pot fi sau nu reversibile. Efectele toxice minore includ erupţii cutanate, stare de rău uşoară, dureri musculare şi febră cauzată de droguri.

Ca agent chimioterapeutic, streptomicina este activă împotriva numeroaselor bacterii Gram-negative şi Gram-pozitive. Una dintre cele mai mari virtuţi ale streptomicinei este eficacitatea sa împotriva bacilului tuberculozei, M. tuberculosis. În sine, antibioticul nu este un remediu, dar este un adjuvant valoros la alte modalităţi de tratament pentru TBC. Cel mai mare dezavantaj al utilizării streptomicinei este dezvoltarea destul de rapidă a tulpinilor rezistente de microorganisme. În infecţiile care pot fi cauzate de bacterii sensibile atât la streptomicină, cât şi la penicilină, a fost recomandată administrarea combinată a celor două antibiotice. Posibila dezvoltare a leziunilor nervului otic prin utilizarea continuă a preparatelor care conţin streptomicina a descurajat utilizarea acestor produse. A existat o tendinţă din ce în ce mai mare de a rezerva produse cu streptomicina pentru tratamentul TBC. Rămâne totuşi unul dintre agenţii de alegere pentru tratamentul anumitor infecţii bacteriene „profesionale”, cum ar fi bruceloza, tularemia, ciuma bubonică şi morva. Deoarece streptomicina nu este absorbită atunci când este administrată pe cale orală sau este distrusă semnificativ în tractul gastro-intestinal, la un moment dat a fost folosită destul

de pe scară largă în tratamentul infecţiilor tractului intestinal. Pentru acţiune sistemică, streptomicina este administrată de obicei prin injecţie intramusculară.

Sulfat de neomicină

În căutarea unor antibiotice mai puţin toxice decât streptomicina, Waksman şi Lechevalier118 au izolat neomicina (Mycifradin, Neobiotic) în 1949 din Streptomyces fradiae. De atunci, importanţa neomicinei a crescut constant, iar astăzi, este considerată unul dintre cele mai utile antibiotice pentru tratamentul infecţiilor gastro-intestinale, infecţiilor dermatologice şi peritonitei bacteriene acute. De asemenea, este folosit in chirurgia abdominala pentru a reduce sau a evita complicatiile cauzate de infectiile din flora bacteriana a intestinului. Are activitate cu spectru larg împotriva diferitelor organisme şi prezintă o incidenţă scăzută a reacţiilor toxice şi de hipersensibilitate. Se absoarbe foarte puţin din tractul digestiv, astfel încât utilizarea sa orală de obicei nu o face

produce orice efect sistemic. Dezvoltarea unor tulpini rezistente la neomicina de agenţi patogeni este rareori raportată la acele organisme împotriva cărora neomicina este eficientă.

Neomicina sub formă de sare sulfat este o pulbere cristalină de culoare albă până la uşor galbenă, foarte solubilă în apă. Este higroscopic şi fotosensibil (dar stabil pe o gamă largă de pH şi la autoclavare). Sulfatul de neomicină conţine echivalentul a 60% din baza liberă.

Neomicina, aşa cum este produsă de S. fradiae, este un amestec de substanţe strâns înrudite. În „complexul de neomicină" este inclusă neamina (denumită iniţial neomicina A), iar neomicinele B şi CS fradiae elaborează şi un alt antibiotic, fradicin, care are unele proprietăţi antifungice, dar nu are activitate antibacteriană. Această substanţă nu este prezentă în neomicină „pură".

Structurile neaminei şi neomicinelor B şi C sunt cunoscute, iar structurile configuraţionale absolute ale neaminei şi neomicinei au fost raportate de Hichens şi Rinehart.119 Neamina poate fi obţinută prin metanoliza neomicinelor B şi C, timp în care legătura glicozidică dintre deoxistreptamină şi D-riboză este ruptă. Prin urmare, neamina este o combinaţie de deoxistreptamină şi neozamină C, legată glicozidic (a) la poziţia 4 a deoxistreptaminei. Potrivit lui Hichens şi Rinehart, neomicina B diferă de neomicina C prin natura zahărului ataşat terminal la D-riboză. Acest zahăr, numit neozamină B, diferă de neozamina C în stereochimia sa. Rinehart şi colab.120 au sugerat că în neozamină configuraţia este 2,6-di-amino-2,6-dideoxi-L-idoză, în care orientarea grupării 6-aminometil este inversată către 6-amino-6-deoxi-D-glucozamină din neozamină C. În ambele cazuri, s-a presupus că glicozidicul este o legătură. Huettenrauch121 a sugerat mai târziu, totuşi, că ambele zaharuri diamino din neomicina C au configuraţia D-glucoză şi că legătura glicozidică este ft în cea ataşată la D-riboză. Cea din urmă stereochimie a fost confirmată de sinteza totală a neomicinei C.122

Sulfat de paromomicină

Izolarea paromomicinei (Humatin) a fost raportată în 1956 dintr-o fermentaţie cu Streptomyces sp. (PD 04998), o tulpină despre care se spune că seamănă foarte mult cu S. rimosus. Organismul părinte a fost obţinut din probe de sol colectate în Columbia. Cu toate acestea, paromomicina seamănă mai mult cu neomicina şi streptomicina în activitatea antibiotică decât cu oxitetraciclina, antibioticul obţinut din S. rimosus.

Structura generală a paromomicinei a fost raportată de Haskell et al.123 ca un singur compus. Ulterior, determinările cromatografice au arătat că paromomicină constă din două fracţii, paromomicină I şi paromomicină II. Structurile configuraţionale absolute pentru paromomicine, aşa cum se arată în formula structurală, au fost sugerate de Hichens şi Rinehart119 şi confirmate de DeJongh şi colab.124 prin studii de spectrometrie de masă. Structura paromomicinei este aceeaşi cu cea a neomicinei B, cu excepţia faptului că paromomicină conţine D-glucozamină în loc de 6-amino-6-deoxi-D-glucozamină găsită în neomicina B. Aceeaşi relaţie structurală se găseşte între paromomicină II şi neomicina C. Combinaţia dintre D-glucozamină şi deoxistreptamină se obţine atât prin paromicina parţială, cât şi prin hidrozomul parţial. [4-(2-amino-2-deoxi-a-4-glucozil)deoxistreptamina].

Paromomicina are activitate antibacteriană cu spectru larg şi a fost utilizată pentru tratamentul infecţiilor gastrointestinale cauzate de Salmonella şi Shigella spp. şi E. coli enteropatogenă. În prezent, însă, utilizarea sa este limitată în mare măsură la tratamentul amibiazei intestinale. Paromomicina este solubilă în apă şi stabilă la încălzire într-un interval larg de pH.

Sulfat de Kanamicină

Kanamycin (Kantrex) a fost izolat în 1957 de Umezawa şi colegii de muncă125 din Streptomyces kanamyceticus. Activitatea sa împotriva micobacteriilor şi a multor bacterii intestinale, precum şi a mai multor agenţi patogeni care prezintă rezistenţă la alte antibiotice, au adus o mare atenţie acestui antibiotic. Ca urmare, kanamicina a fost testată şi eliberată pentru uz medical într-un timp foarte scurt.

OH

Activitatea de cercetare s-a concentrat intens pe determinarea structurilor kanamicinelor. Cromatografia a arătat că S. kanamyceticus elaborează trei structuri strâns înrudite: kanamicinele A, B şi C. Kanamicina disponibilă comercial este kanamicina A aproape pură, cea mai puţin toxică dintre cele trei forme. Kanamicinele diferă doar prin fragmentele de zahăr ataşate oxigenului glicozidic în poziţia 4 a deoxistreptaminei centrale. Configuraţia absolută a deoxistreptaminei în kanamicine raportată de Tatsuoka şi colab.126 este prezentată mai sus. Relaţiile chimice dintre kanamicine, neomicine şi paromomicine au fost

raportate de Hichens şi Rinehart.119 Kanamicinele nu au molecula de D-riboză care este prezentă în neomicine şi paromomicine. Poate că această diferenţă structurală este legată de toxicitatea mai scăzută observată cu kanamicine. Fragmentul de kanozamină legat glicozidic de poziţia 6 a deoxistreptaminei este 3-amino-3-deoxi-D-glucoză (3-D-glucozamină) în toate cele trei canamicine. Structurile kanamicinelor au fost dovedite prin sinteză totală.127,128 Ele diferă prin D-glucozele substituite ataşate glicozidic la poziţia 4 a

Capitolul 8 # Antibioticele antibacteriene 299 inelul deoxistreptaminic. Kanamicină A conţine 6-amino-6-deoxi-D-glucoză; kanamicina B conţine 2,6-di-amino-2,6-dideoxi-D-glucoză; iar kanamicina C conţine 2-amino-2-deoxi-D-glucoză (vezi diagrama precedentă).

Kanamicina este bazică şi formează săruri de acizi prin grupările sale amino. Este solubil în apă ca bază liberă, dar este folosit în terapie ca sare sulfat, care este foarte solubilă. Este stabil atât la căldură, cât şi la substanţe chimice. Soluţiile rezistă atât acizilor, cât şi alcalinelor în intervalul de pH de la 2,0 la 11,0. Din cauza posibilei inactivări a oricărui agent, sărurile de kanamicină şi penicilină nu trebuie combinate în aceeaşi soluţie.

Utilizarea kanamicinei în Statele Unite este de obicei limitată la infecţiile tractului intestinal (de exemplu, dizenteria bacilară) şi la infecţiile sistemice care decurg din bacilii Gramnegativi (de exemplu, Klebsiella, Proteus, Enterobacter şi Serratia spp.) care au dezvoltat rezistenţă la alte antibiotice. De asemenea, a fost recomandat pentru antisepsia preoperatorie a intestinului. Se absoarbe slab din tractul intestinal; în consecinţă, infecţiile sistemice trebuie tratate prin injecţii intramusculare sau (pentru infecţii grave) intravenoase. Aceste injecţii sunt destul de dureroase şi este indicată utilizarea concomitentă a unui anestezic local. Utilizarea kanamicinei în tratamentul TB nu a fost susţinută pe scară largă de la descoperirea că micobacteriile dezvoltă rezistenţă foarte rapid. De fapt, atât experienţa clinică, cât şi munca experimentală129 indică faptul că kanamicina dezvoltă rezistenţă încrucişată în bacilii tuberculoşi cu dihidrostreptomicina, viomicina şi alte medicamente antituberculare. La fel ca streptomicina, kanamicina poate provoca scăderea sau pierderea completă a auzului. La dezvoltarea unor astfel de simptome, utilizarea sa trebuie oprită imediat.

Amikacin

Amikacina, 1-N-amino-a-hidroxibutiril kanamicina A (Amikin), este o aminoglicozidă semisintetică preparată pentru prima dată în Japonia. Sinteza implică în mod formal acilarea simplă a grupării 1-amino a inelului deoxistreptaminic al kanamicinei A cu L-AHBA. Acest derivat special de acil reţine aproximativ 50% din activitatea originală a kanamicinei A împotriva tulpinilor sensibile de bacili Gram negativi. Derivatul L-AHBA este mult mai activ decât izomerul D.130 Caracteristica remarcabilă a amikacinei este că rezistă atacului majorităţii enzimelor care inactivează bacteriile şi, prin urmare, este eficient împotriva tulpinilor de bacterii care sunt rezistente la alte aminoglicozide,110 inclusiv gentamicina şi tobramicină. De fapt, este rezistent la toate enzimele cunoscute de inactivare a

aminoglicozidelor, cu excepţia aminotransferazei care acetilează gruparea 6'amino109 şi la 4'-nucleotidil transferaza care adenilizează gruparea 4'-hidroxil a aminoglicozidelor108.

OH

OH

Studiile preliminare indică faptul că amikacina poate fi mai puţin ototoxică decât kanamicina sau gentamicina.131 Doze mai mari de amikacină sunt, în general, necesare, totuşi, pentru

tratamentul majorităţii infecţiilor bacilare Gram-negative. Din acest motiv, si pentru a descuraja proliferarea tulpinilor bacteriene rezistente la aceasta, amikacina este recomandata in prezent pentru tratamentul infectiilor grave cauzate de tulpini bacteriene rezistente la alte aminoglicozide.

Sulfat de gentamicina

Gentamicina (Garamycin) a fost izolată în 1958 şi raportată în 1963 de Weinstein şi colab.132 ca aparţinând grupului de antibiotice streptomicinoide (aminociclitol). Se obţine comercial din Micromonospora purpurea. Ca şi ceilalţi membri ai grupului său, are un spectru larg de activitate împotriva multor agenţi patogeni comuni, atât Gram-pozitivi, cât şi Gramnegativi. De interes deosebit este activitatea sa puternică împotriva P. aeruginosa şi a altor bacili enterici Gram negativi.

Gentamicina este eficientă în tratamentul diferitelor infecţii ale pielii pentru care poate fi utilizată o cremă sau un unguent local. Deoarece nu oferă niciun avantaj real faţă de neomicina topică în tratamentul tuturor infecţiilor, cu excepţia pseudomonalelor, totuşi, se recomandă ca gentamicina topică să fie rezervată pentru utilizare în astfel de infecţii şi în tratamentul arsurilor complicate de pseudomonemie. O soluţie injectabilă care conţine 40 mg de sulfat de gentamicină pe mililitru poate fi utilizată pentru infecţii grave sistemice şi ale tractului genito-urinar cauzate de bacterii Gramnegative, în special Pseudomonas, Enterobacter şi Serratia spp. Datorită dezvoltării tulpinilor acestor specii bacteriene rezistente la antibiotice cu spectru larg eficace anterior, gentamicina a fost utilizată pentru tratamentul infecţiilor dobândite în spital cauzate de astfel de organisme. Tulpinile bacteriene rezistente care inactivează gentamicina prin adenilizare şi acetilare, totuşi, par să apară cu o frecvenţă tot mai mare.

Sulfatul de gentamicină este un amestec de săruri ale compuşilor identificaţi ca gentamicine C1, C2 şi Cla. Aceste gentamicine au fost raportate de Cooper şi colab.133 ca având structurile prezentate în diagramă. S-au stabilit, de asemenea, stereochimia absolută a componentelor zahărului şi geometriile legăturilor glicozidice.134.

Coproduse, dar nu fac parte din produsul comercial, sunt gentamicinele A şi B. Structurile lor au fost raportate de Maehr şi Schaffner135 şi sunt strâns legate de cele ale gentamicinelor C. Deşi moleculele de gentamicină sunt similare în multe privinţe cu alţi aminociclitoli, cum ar fi streptomicinele, ele sunt suficient de diferite încât eficienţa lor medicală este semnificativ mai mare. Sulfatul de gentamicină este o substanţă de culoare albă până la lustruire, care este solubilă în apă şi insolubilă în alcool, acetonă şi benzen. Soluţiile sale sunt stabile într-un interval larg de pH şi pot fi autoclavate. Este incompatibil din punct de vedere chimic cu carbenicilina, iar cele două nu trebuie combinate în aceeaşi soluţie intravenoasă.

Sulfat de tobramicină

Introdus în 1976, sulfatul de tobramicină (Nebcin) este cea mai activă dintre aminoglicozidele înrudite chimic numite nebramicine, obţinute dintr-o tulpină de Streptomyces tenebrarius. Cinci membri ai complexului de nebramicină au fost identificaţi chimic.136

Factorii 4 şi 4' sunt 6"-O-carbamoilkanamicină B şi respectiv kanamicină B; factorii 5' şi 6 sunt 6"-O-carbamoiltobramicină şi tobramicină; iar factorul 2 este apramicină, o aminoglicozidă tetraciclică cu o structură centrală biciclică neobişnuită. Kanamicină B şi tobramicină probabil că nu apar în bulioanele de fermentaţie per se, dar sunt formate prin hidroliza derivaţilor 6-O"-carbamoil în procedura de izolare.

Cea mai importantă proprietate a tobramicinei este activitatea sa împotriva majorităţii tulpinilor de P. aeruginosa, depăşind-o de două ori până la patru ori pe cea a gentamicinei. Unele tulpini rezistente la gentamicină ale acestui organism supărător sunt sensibile la tobramicină, dar altele sunt rezistente la ambele antibiotice.137 Alţi bacili şi stafilococi Gram negativi sunt în general mai sensibili la gentamicină. Tobramicina seamănă mai mult cu kanamicina B ca structură (este 3’-deoxicanamicină B).

Sulfat de netilmicină

Sulfatul de netilmicină, 1-N-etilzisomicina (Netromicina), este un derivat semisintetic preparat prin etilarea reductivă138 a sisomicinei, un antibiotic aminoglicozidic obţinut din Micromonospora inyoensis.139 Structural, sisomicină şi netilmicina seamănă cu gentamicina Cla, un component al complexului gentamicină.

Împotriva majorităţii tulpinilor de Enterobacteriaceae, P. aeruginosa şi S. aureus, sisomicina şi netilmicina sunt comparabile ca potenţă cu gentamicina.140 Netilmicina este activă, totuşi, împotriva multor tulpini rezistente la gentamicina, în special printre E. coli, Enterobacter, Klebsiella şi Citrobacter. Câteva tulpini de P. aeruginosa rezistente la gentamicină, S. marcescens şi Proteus spp. indol-pozitiv. sunt, de asemenea, sensibili la netilmicină. Foarte puţine tulpini bacteriene rezistente la gentamicină sunt totuşi sensibile la sisomicină. Eficacitatea netilmicinei împotriva anumitor bacterii rezistente la gentamicina este atribuită rezistenţei sale la inactivarea de către enzimele bacteriene care adenililează sau fosforilează gentamicina şi sisomicina. Evident, introducerea unei grupări 1-etil în sisomicină scade semnificativ afinitatea acestor enzime pentru moleculă într-o manieră similară cu cea observată în amida 1-Ns-amino-a-hidroxibutiril a kanamicinei A (amikacină). Netilmicina, cu toate acestea, este inactivată de majoritatea enzimelor bacteriene care acetilează aminoglicozidele, în timp ce amikacina este rezistentă la majoritatea acestor enzime.

Proprietăţile farmacocinetice şi toxicologice ale netilmicinei şi gentamicinei par a fi similare clinic, deşi studiile pe animale au indicat o nefrotoxicitate mai mare pentru gentamicina.

Sulfat de sisomicina

Deşi sisomicina a fost aprobată pentru uz uman în Statele Unite, nu a fost comercializată în această ţară. Potenţa sa antibacteriană şi eficacitatea împotriva enzimelor de inactivare a aminoglicozidelor seamănă cu cele ale gentamicinei. Sisomicina prezintă, de asemenea, proprietăţi farmacocinetice şi farmacologice similare cu cele ale gentamicinei.

Clorhidrat de Spectinomicină, steril

Clorhidratul de spectinomicină antibiotic aminociclitol (Trobicin), izolat din Streptomyces spectabilis şi numit cândva actinospectocină, a fost descris pentru prima dată de Lewis şi Clapp.141 Structura şi stereochimia sa absolută au fost confirmate prin cristalografie cu raze X.142 Apare sub formă de diclorhidrat alb, cristalin, sub formă de diclorhidrat pentabil, solubil în apă şi foarte stabil în apă. Soluţiile de spectinomicină, un hemiacetal, se hidrolizează lent la repaus şi trebuie preparate proaspăt şi utilizate în 24 de ore. Se administrează prin injecţie intramusculară profundă.

Spectinomicina este un antibiotic cu spectru larg, cu activitate moderată împotriva multor bacterii Gram-pozitive şi Gramnegative. Diferă de streptomicina şi aminoglicozidele care

conţin streptamină în proprietăţi chimice şi antibacteriene. Ca şi streptomicina, spectinomicina interferează cu legarea ARN-ului de transfer (ARNt) la ribozomi şi astfel cu iniţierea sintezei proteinelor. Spre deosebire de streptomicina sau de antibioticele care conţin streptamină, totuşi, aceasta nu provoacă citirea greşită a mesagerului. Spectinomicina exercită o acţiune bacteriostatică şi este inferioară altor aminoglicozide pentru majoritatea infecţiilor sistemice. În prezent, este recomandat ca alternativă la sărurile penicilinei G pentru tratamentul gonoreei necomplicate. O rată de vindecare de peste 90% a fost observată în studiile clinice pentru această indicaţie. Mulţi medici preferă să utilizeze o tetraciclină sau eritromicină pentru prevenirea sau tratamentul suspectării de gonoree la pacienţii sensibili la penicilină deoarece, spre deosebire de aceşti agenţi, spectinomicina este ineficientă împotriva sifilisului. În plus, este considerabil mai scump decât eritromicina şi majoritatea tetraciclinelor.

0 TETRACICLINE

Chimie

Printre cele mai importante antibiotice cu spectru larg se numără membrii familiei tetraciclinelor. Nouă astfel de compuşi – tetraciclină, rolitetraciclină, oxitetraciclină, clortetraciclină, demeclociclină, meclociclină, metaciclină, doxiciclină şi minociclină – au fost introduşi în uz medical. Câteva altele au activitate antibiotică. Tetraciclinele sunt obţinute prin procedee de fermentaţie din Streptomyces spp. sau prin transformări chimice ale produselor naturale. Identităţile lor chimice au fost stabilite prin studii de degradare şi confirmate prin sinteza a trei membri ai grupului, oxitetraciclină143,144 6-demetil-6-deoxitetraciclină145 şi anhidroclortetraciclină146 în formele lor (rv). Membrii importanţi ai grupului sunt derivaţi ai unui octahidronaftacen, un sistem de hidrocarburi care cuprinde patru inele anulate cu şase atomi. Numele grupului este derivat din acest sistem tetraciclic. Spectrele antibiotice şi proprietăţile chimice ale acestor compuşi sunt foarte asemănătoare, dar nu identice.

Stereochimia tetraciclinelor este foarte complexă. Atomii de carbon 4, 4a, 5, 5a, 6 şi 12a sunt potenţial chirali, în funcţie de substituţie. Oxitetraciclina şi doxiciclina, fiecare cu un substituent 5a-hidroxil, au şase centri asimetrici; celelalte, lipsite de chiralitate la C-5, au doar cinci. Determinarea stereochimiei complete, absolute a tetraciclinelor a fost o problemă dificilă. Analiza detaliată a difracţiei de raze X147-149 a stabilit formula stereochimică prezentată în Tabelul 8.6 ca orientări găsite în tetraciclinele naturale şi semisintetice. Aceste studii au confirmat, de asemenea, că sistemele conjugate există în structura de la C-10 la C-12 şi de la C-1 la C-3 şi că formula reprezintă doar una dintre mai multe forme canonice existente în acele porţiuni ale moleculei.

Structura tetraciclinelor

Tetraciclinele sunt compuşi amfoteri, formând săruri fie cu acizi, fie cu baze. În soluţii neutre, aceste substanţe există în principal ca zwitterioni. Sărurile acide, care se formează prin protonarea grupării enol pe C-2, există ca compuşi cristalini care sunt foarte solubili în

apă. Aceste antibiotice amfoterice vor cristaliza din soluţii apoase ale sărurilor lor, totuşi, dacă nu sunt stabilizate de un exces de acid. Sărurile clorhidrat sunt utilizate cel mai frecvent pentru administrare orală şi de obicei sunt încapsulate deoarece sunt amare. Sărurile solubile în apă pot fi obţinute şi din baze, cum ar fi hidroxidul de sodiu sau potasiu, dar nu sunt stabile în soluţii apoase. Sărurile insolubile în apă se formează cu metale bivalente şi polivalente.

Grupările structurale neobişnuite din tetracicline produc trei constante de aciditate în soluţii apoase de săruri acide (Tabelul 8.7). Grupurile funcţionale particulare responsabile pentru fiecare dintre valorile pKa termodinamice au fost determinate de Leeson şi colab.150, aşa cum se arată în diagrama care urmează. Aceste grupări au fost identificate anterior de Stephens et al.151 ca situri pentru protonare, dar atribuirile lor anterioare, care au produs valorile responsabile pentru

TABELUL 8.6 Structurile tetraciclinelor

pKa2 şi pKa3 au fost opuse celor ale lui Leeson şi colab.150 Această ultimă atribuire a fost susţinută de Rigler şi colab.152

Sunt prezentate valorile aproximative pKa pentru fiecare dintre aceste grupe în cele şase săruri de tetraciclină de uz comun (Tabelul 8.7). Valorile sunt preluate de la Stephens şi colab.,151 Benet şi Goyan153 şi Barringer şi colab.154 pKa al grupării 7-dimetil-amino a minociclinei (nelistată) este 5,0.

O proprietate interesantă a tetraciclinelor este capacitatea lor de a suferi epimerizare la C-4 în soluţii cu pH intermediar. Aceşti izomeri se numesc epitetracicline.

TABELUL 8.7 Valori pKa (de clorhidrati) în soluţie apoasă la 25°C

În condiţii acide, se stabileşte un echilibru în aproximativ 1 zi şi constă din cantităţi aproximativ egale de izomeri. Structurile parţiale de mai jos indică cele două forme ale perechii epimerice. 4-epitetraciclinele au fost izolate şi caracterizate. Aceştia prezintă mult mai puţină activitate decât izomerii „naturali”, explicând astfel valoarea terapeutică scăzută a soluţiilor îmbătrânite.

Acizii tari şi bazele tari atacă tetraciclinele cu o grupare hidroxil pe C-6, provocând o pierdere a activităţii prin modificarea inelului C. Acizii puternici produc deshidratare printr-o reacţie care implică gruparea 6-hidroxil şi 5a-hidrogenul. Legătura dublă astfel formată între poziţiile 5a şi 6 induce o deplasare a poziţiei dublei legături între C-11a şi C-12 într-o poziţie între C-11 şi C-11a, formând sistemul de rezonanţă mai favorizat din punct de vedere energetic al grupării naftalene găsite în anhidrotetraciclinele inactive. Bazele promovează o reacţie între gruparea 6-hidroxil şi gruparea cetonă din poziţia 11, determinând scindarea legăturii dintre atomii 11 şi 11a, formând inelul lactonic găsit în izotetraciclina inactivă. Aceste două reacţii nefavorabile au stimulat cercetările care au condus la dezvoltarea compuşilor mai stabili şi cu acţiune mai lungă 6-deoxitetraciclină, metaciclină, doxiciclină şi minociclină.

Complecşii chelaţi stabili sunt formaţi de tetracicline cu multe metale, inclusiv calciu, magneziu şi fier. Astfel de chelaţi sunt de obicei foarte insolubili în apă, ceea ce reprezintă absorbţia afectată a majorităţii (dacă nu a tuturor) tetraciclinelor în prezenţa laptelui; antiacide care conţin calciu, magneziu şi aluminiu; şi săruri de fier. Alcalinizatorii solubili, cum ar fi bicarbonatul de sodiu, scad, de asemenea, absorbţia GI a tetraciclinelor.155 Deprotonarea tetraciclinelor la mai multe specii ionice şi instabilitatea observată a acestor produse în soluţii alcaline pot explica această observaţie. Afinitatea tetraciclinelor pentru calciu face ca acestea să fie încorporate în oase şi dinţi nou formaţi ca complexe tetraciclină-ortofosfat de calciu. Depozitele acestor antibiotice în dinţi provoacă o decolorare galbenă care se întunecă (o reacţie fotochimică) în timp. Tetraciclinele sunt distribuite în laptele mamelor care alăptează şi vor traversa bariera placentară în făt. Posibilele efecte ale acestor agenţi asupra oaselor şi dinţilor copilului trebuie luate în considerare înainte de utilizarea lor în timpul sarcinii sau la copiii cu vârsta sub 8 ani.

Mecanism de acţiune şi rezistenţă

Proprietăţile puternice de legare ale tetraciclinelor cu ionii metalici l-au determinat pe Albert156 să sugereze că proprietăţile lor antibacteriene se pot datora capacităţii de a elimina ionii metalici esenţiali ca compuşi chelaţi. Elucidarea detaliilor mecanismului de acţiune al tetraciclinelor157 a definit totuşi mai clar rolurile specifice ale ionilor de magneziu în procesele moleculare afectate de aceste antibiotice în bacterii. Tetraciclinele sunt inhibitori specifici ai sintezei proteinelor bacteriene. Ele se leagă de subunitatea ribozomală 30S şi, prin urmare, împiedică legarea ARNt aminoacil de complexul ARNm-ribozom. Atât legarea ARNt de aminoacil, cât şi legarea tetraciclinelor la locul de legare ribozomal necesită ioni de magneziu.158 Tetraciclinele se leagă, de asemenea, la ribozomii de la mamifere, dar cu afinităţi mai mici şi, aparent, nu ating suficiente concentraţii intracelulare pentru a interfera cu sinteza proteinelor. Toxicitatea selectivă a tetraciclinelor faţă de bacterii depinde puternic de capacitatea de autodistrucţie a celulelor bacteriene de a concentra aceşti agenţi în celulă. Tetraciclinele pătrund în celulele bacteriene prin două

procese: difuzie pasivă şi transport activ. Absorbţia activă a tetraciclinelor de către celulele bacteriene este un proces dependent de energie care necesită adenozin trifosfat (ATP) şi ioni de magneziu.159

Trei mecanisme biochimic distincte de rezistenţă la tetracicline au fost descrise în bacterii160: (a) eflux mediat de proteine de transport activ, care se întind transmembranar, care reduc concentraţia intracelulară de tetracicline; (b) protecţie ribozomală, în care aparatul de sinteză a proteinelor bacteriene devine rezistent la acţiunea tetraciclinelor printr-o proteină citoplasmatică inductibilă; şi (c) oxidare enzimatică. Efluxul mediat de determinanţii proteinei cromozomiale sau plasmidei tet-A, -E, -G, -H, -K şi -L şi protecţia ribozomală mediată de determinanţii proteinei cromozomiale tet-M, -O şi -S sunt mecanismele de rezistenţă cel mai frecvent întâlnite şi cele mai semnificative clinic pentru tetracicline.

Spectrul de activitate

Tetraciclinele au cel mai larg spectru de activitate dintre toţi agenţii antibacterieni cunoscuţi. Sunt active împotriva unei game largi de bacterii Gram-pozitive şi Gram-negative, spirochete, micoplasme, rickettsiae şi chlamydiae. Potenţialele lor indicaţii sunt, aşadar, numeroase. Acţiunea lor bacteriostatică este însă un dezavantaj în tratamentul infecţiilor care pun viaţa în pericol, cum ar fi septicemia, endocardita şi meningita; aminoglicozidele şi/sau cefalosporinele sunt de obicei preferate pentru infecţiile Gram-negative şi penicilinele pentru infecţiile Gram-pozitive. Din cauza absorbţiei incomplete şi a eficacităţii lor împotriva florei bacteriene naturale a intestinului, tetraciclinele pot induce suprainfecţii cauzate de drojdia patogenă Candida albicans. Rezistenţa la tetracicline atât în rândul bacteriilor Gram-pozitive, cât şi a celor Gram-negative este relativ comună. Suprainfecţiile cauzate de S. aureus şi P. aeruginosa rezistente au rezultat din utilizarea acestor agenţi de-a lungul timpului. Tetraciclinele parenterale pot provoca leziuni hepatice severe, în special atunci când sunt administrate în doze excesive femeilor însărcinate sau pacienţilor cu insuficienţă renală.

Relaţii structură-activitate

Cantitatea mare de cercetări efectuate pentru a pregăti modificări semisintetice ale tetraciclinelor şi pentru a obţine compuşi individuali prin sinteză totală a scos la iveală câteva SAR interesante. Sunt disponibile recenzii care discută în detaliu SAR dintre tetracicline,161-163 proprietăţile lor moleculare şi clinice,164 şi sinteza şi proprietăţile chimice ale acestora.162,163,165,166 Aici este prezentată doar o scurtă trecere în revistă a caracteristicilor de structură-activitate importante. Toţi derivaţii care conţin mai puţin de patru inele sunt inactivi sau aproape inactivi. Cel mai simplu derivat de tetraciclină care păstrează activitatea caracteristică cu spectru larg asociată cu această clasă de antibiotice este 6-demetil-6-deoxitetraciclina. Multe dintre caracteristicile structurale precise prezente în această moleculă trebuie să rămână nemodificate pentru ca derivaţii să îşi păstreze activitatea. Integritatea substituenţilor la atomii de carbon 1, 2, 3, 4, 10, 11, 11a şi 12,

reprezentând feţele hidrofile „sudice şi estice” ale moleculei, nu poate fi încălcată drastic fără efecte dăunătoare asupra proprietăţilor antimicrobiene ale derivaţilor rezultaţi.

Substituenţii inelului A pot fi modificaţi doar uşor fără pierderea dramatică a potenţei antibacteriene. Sistemul tricarbonilmetan enolizat de la C-1 la C-3 trebuie să fie intact pentru o activitate bună. Înlocuirea amidei la C-2 cu alte funcţii (de exemplu, aldehidă sau nitril) reduce sau elimină activitatea. Monoalchilarea azotului amidic reduce activitatea proporţional cu dimensiunea grupării alchil. Aminoalchilarea azotului amidic, realizată prin reacţia Mannich, dă derivaţi care sunt substanţial mai solubili în apă decât tetraciclina părinte şi sunt hidrolizaţi la aceasta in vivo (de exemplu, rolitetraciclină). Gruparea dimetilamino din poziţia 4 trebuie să aibă orientarea a: 4-epitetraciclinele sunt mult mai puţin active decât izomerii naturali. Îndepărtarea grupării 4-dimetilamino reduce activitatea şi mai mult. Activitatea este reţinută în mare parte în aminele primare şi N-metil secundare, dar scade rapid în alchilaminele superioare. O fuziune inel cis-A/B cu o grupare ^-hidroxil la C-12a este aparent de asemenea esenţială. Esterii grupării hidroxil C-12a sunt inactivi, cu excepţia esterului formil, care se hidrolizează uşor în soluţii apoase. Alchilarea la C-11a conduce, de asemenea, la compuşi inactivi, demonstrând importanţa unei funcţionalităţi ^-dicetonei enolizabile la C-11 şi C-12. Importanţa formei sistemului inelar tetraciclic este ilustrată în continuare prin pierderea substanţială a potenţei antibacteriene rezultată din epimerizarea la C-5a. Dehidrogenarea pentru a forma o legătură dublă între C-5a şi C-11a scade semnificativ activitatea, la fel ca aromatizarea inelului C pentru a forma anhidrotetracicline.

În schimb, substituenţii din poziţiile 5, 5a, 6, 7, 8 şi 9, reprezentând feţele „nordice şi vestice” în mare parte hidrofobe ale moleculei, pot fi modificaţi cu diferite grade de succes, ducând la retenţia şi, uneori, la îmbunătăţirea activităţii antibioticelor. O grupare 5-hidroxil, ca în oxitetraciclină şi doxiciclină, poate influenţa proprietăţile farmacocinetice, dar nu modifică activitatea antimicrobiană. 5a-Epitetraciclinele (preparate prin sinteză totală), deşi foarte active in vitro, sunt, din păcate, mult mai puţin impresionante in vivo. 6-deoxitetraciclinele şi 6-demetil-6-deoxitetraciclinele stabile la acid au fost utilizate pentru a prepara diferiţi derivaţi monosubstituiţi şi disubstituiţi prin reacţii de substituţie electrofilă la C-7 şi C-9 a inelului D. Rezultatele mai utile au fost obţinute cu introducerea substituenţilor la C-7. În mod ciudat, grupările puternic atrăgătoare de electroni (de exemplu, clor [lortetraciclină] şi nitro) şi grupările puternic donatoare de electroni (de exemplu, dimetilamino [minociclină]) sporesc activitatea. Această circumstanţă neobişnuită este reflectată în studiile QSAR ale tetraciclinelor substituite cu 7 şi 9,162,167 care au indicat o dependenţă pătrată (parabolic) de constanta substituentă electronică a lui Hammet şi inhibarea in vitro a unei tulpini de E. coli. Efectul introducerii substituenţilor la C-8 nu a fost studiat deoarece această poziţie nu poate fi substituită direct prin reacţii clasice de substituţie aromatică electrofile; astfel, derivaţii 8-substituiţi sunt disponibili numai prin sinteza totală.168

Cel mai fructuos loc pentru modificarea semisintetică a tetraciclinelor a fost poziţia 6. Nici gruparea 6a-metil, nici gruparea 6^-hidroxil nu sunt esenţiale pentru activitatea

antibacteriană. De fapt, doxiciclina şi metaciclina sunt mai active in vitro decât oxitetraciclina lor părinte împotriva majorităţii tulpinilor bacteriene. Conversia oxitetraciclinei în doxiciclină, care poate fi realizată prin reducerea metaciclinei,169 dă un amestec 1:1 de doxiciclină şi epidoxiciclină (care are o grupare metil orientată ^); dacă se foloseşte derivatul C-11a a-fluor al metaciclinei, se formează exclusiv epimerul ^-metil.170 6-Epidoxiciclina este mult mai puţin activă decât doxiciclina. 6-Demetil-6-deoxitetraciclina, sintetizată comercial prin hidrogenoliza catalitică a grupărilor 7-clor şi 6-hidroxil ale 7-clor-6-demetiltetraciclinei, obţinută prin fermentarea unei tulpini mutante de Streptomyces aureofaciens,111 este puţin mai puternică decât tetraciclina. Cu toate acestea, mai de succes din punct de vedere clinic este 6-demetil-6-deoxi-7-dimetilaminotetraciclina (minociclina)172 datorită activităţii sale împotriva tulpinilor bacteriene rezistente la tetracicline.

6-Deoxitetraciclinele posedă, de asemenea, avantaje chimice şi farmacocinetice importante faţă de omologii lor 6-oxi. Spre deosebire de acestea din urmă, ele sunt incapabile să formeze anhidrotetracicline în condiţii acide, deoarece nu se pot deshidrata la C-5a şi C-6. Ele sunt, de asemenea, mai stabile în bază, deoarece nu suferă cu uşurinţă scindarea ^-cetonă, urmată de lactonizare, pentru a forma izotetracicline. Deşi îi lipseşte o grupare 6-hidroxil, metaciclina împărtăşeşte instabilitatea 6-oxitetraciclinelor în condiţii puternic acetice. Suferă rearanjare prototropă la anhidrotetraciclină în acid, dar este stabilă la scindarea ^-cetonă urmată de lactonizare la izotetraciclină în bază. Reducerea grupării 6-hidroxil modifică, de asemenea, în mod dramatic proprietăţile de solubilitate ale tetraciclinelor. Acest efect se reflectă în coeficienţi de partiţie ulei/apă semnificativ mai mari ai 6-deoxitetraciclinelor decât a tetraciclinelor (Tabelul 8.8).173,174 Liposolubilitatea mai mare a compuşilor 6-deoxi are consecinţe farmacocinetice importante.162,164 Prin urmare, în urma administrării orale de doxiciclină se absoarbe mai multă fracţie de doxiciclină de legare de proteinele plasmatice şi au volume mai mari de distribuţie şi rate mai scăzute ale clearance-ului renal decât 6-oxitetraciclinele corespunzătoare.

Substituenţii polari (adică, grupările hidroxil) la C-5 şi C-6 scad solubilitatea lipidelor faţă de apă a tetraciclinelor. Poziţia 6 este, totuşi, considerabil mai sensibilă decât poziţia 5 la acest efect. Astfel, doxiciclina (6-deoxi-5-oxitetraciclina) are un coeficient de partiţie mult mai mare decât tetraciclina sau oxitetraciclina. Substituenţi nepolari (cei cu valori a pozitive; vezi capitolul 2),

de exemplu, 7-dimetilamino, 7-clor şi 6-metil, au efectul opus. Prin urmare, coeficientul de partiţie al clortetraciclinei este substanţial mai mare decât cel al tetraciclinei şi puţin mai mare decât cel al demeclociclinei. Interesant, minociclina (5-demetil-6-deoxi-7-dimetilaminotetraciclina) are cel mai mare coeficient de partiţie dintre tetraciclinele utilizate în mod obişnuit.

Absorbţia orală mai slabă a compuşilor mai solubili în apă tetraciclină şi oxitetraciclină poate fi atribuită mai multor factori. În plus faţă de dificultatea comparativă de a pătrunde în membranele lipidice, tetraciclinele polare experimentează probabil mai multă complexare cu ionii metalici în intestin şi suferă o distrugere catalizată de acid în stomac. Se

crede, de asemenea, că o absorbţie orală mai slabă, cuplată cu excreţia biliară a unor tetracicline, cauzează o incidenţă mai mare a suprainfectiilor de la tulpini microbiene rezistente. Cu toate acestea, tetraciclinele mai polare sunt excretate în concentraţii mai mari în urină (de exemplu, 60% pentru tetraciclină şi 70% pentru oxitetraciclină) decât compuşii mai liposolubili (de exemplu, 33% pentru doxiciclină şi doar 11% pentru minociclină). Reabsorbţia tubulară renală pasivă semnificativă cuplată cu fracţii mai mari de legare de proteine contribuie la clearance-ul renal mai scăzut şi la durate mai lungi de acţiune a doxiciclinei şi minociclinei în comparaţie cu cele ale altor tetracicline, în special tetraciclinei şi oxitetraciclinei. Minociclina are, de asemenea, o dezalchilare A semnificativă catalizată de oxigenazele citocromului P450 din ficat, ceea ce contribuie la clearance-ul renal relativ scăzut. Deşi toate tetraciclinele sunt distribuite pe scară largă în ţesuturi, cele mai polare au volume de distribuţie mai mari decât compuşii nepolari. Cu toate acestea, tetraciclinele mai solubile în lipide se distribuie mai bine în ţesutul slab vascularizat. De asemenea, se pretinde că distribuţia doxiciclinei şi minociclinei în os este mai mică decât cea a altor tetracicline.175

Produse

Tetraciclină

Studiile chimice asupra clortetraciclinei au arătat că hidrogenoliza catalitică controlată a îndepărtat selectiv atomul de 7-clor şi astfel a produs tetraciclină (Achromicina, Cyclopar, Panmicină, Tetracină). Acest procedeu a fost brevetat de Conover176 în 1955. Mai târziu, tetraciclina a fost obţinută din fermentaţiile Streptomyces spp., dar aprovizionarea comercială depinde încă în principal de hidrogenoliza clortetraciclinei.

Tetraciclina este 4-dimetil amino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacencarboxamidă. Este o sare cristalină galben strălucitor, care este stabilă în aer, dar se întunecă la expunerea la lumina puternică a soarelui. Tetraciclina este stabilă în soluţii acide cu un pH peste 2. Este ceva mai stabilă în soluţii alcaline decât clortetraciclina, dar ca şi cele ale celorlalte tetracicline, astfel de soluţii îşi pierd rapid potenţa. Un gram de bază necesită 2.500 ml de apă şi 50 ml de alcool pentru ao dizolva. Sarea clorhidrat este folosită cel mai frecvent în medicină, deşi baza liberă este absorbită din tractul gastro-intestinal aproximativ la fel de bine. Un gram de sare clorhidrat se dizolvă în aproximativ 10 ml de apă şi în 100 ml de alcool. Tetraciclina a devenit cel mai popular antibiotic din grupul său, în mare parte pentru că concentraţia sa plasmatică pare a fi mai mare şi mai durabilă decât cea a oxitetraciclinei sau a clortetraciclinei. De asemenea, se găseşte în concentraţie mai mare în lichidul cefalorahidian decât în ceilalţi doi compuşi.

Mai multe combinaţii de tetraciclină cu agenţi care cresc rata şi înălţimea concentraţiilor plasmatice sunt pe piaţă. Un astfel de adjuvant este clorură de magneziu hexahidrat (Panmycin). De asemenea, un complex de fosfat de tetraciclină insolubil (Tetrex) este

realizat prin amestecarea unei soluţii de tetraciclină, de obicei sub formă de clorhidrat, cu o soluţie de metafosfat de sodiu. Există diverse revendicări cu privire la eficacitatea acestor adjuvanţi. Mecanismele acţiunilor lor nu sunt clare, dar se spune177,178 aceşti agenţi măresc concentraţiile plasmatice faţă de cele obţinute atunci când clorhidratul de tetraciclină este administrat pe cale orală. Remmers et al.179,180 au raportat efectele pe care gluconaţii de aluminiu-calciu selectaţi complexaţi cu unele tetracicline le au asupra concentraţiilor plasmatice atunci când sunt administraţi oral, intramuscular sau intravenos. Astfel de complexe au crescut nivelurile plasmatice la câini atunci când sunt injectate, dar nu şi atunci când sunt administrate pe cale orală. Ei au observat, de asemenea, niveluri plasmatice crescute la animalele de experiment atunci când complexe de tetracicline cu metafosfat de aluminiu, pirofosfat de aluminiu sau fosfinicodilactati de aluminiu-calciu au fost administrate oral. După cum sa menţionat anterior, tetraciclinele pot forma complecşi stabili de chelat cu ioni metalici, cum ar fi calciul şi magneziul, care întârzie absorbţia din tractul gastro-intestinal. Complexitatea sistemelor implicate nu a permis

fundamentarea fără echivoc a ideii că aceşti adjuvanţi concurează cu tetraciclinele pentru substanţe din tractul alimentar care altfel ar fi libere să se complexeze cu aceste antibiotice şi, prin urmare, ar încetini absorbţia lor. Cu siguranţă, nu există dovezi că ionii metalici în sine acţionează ca tampon, idee la care se face aluzie uneori în literatură.

Clorhidratul de tetraciclină este disponibil şi sub formă de unguente pentru administrare locală şi oftalmică. O soluţie topică este utilizată pentru gestionarea acneei vulgare.

Rolitetraciclină

Rolitetraciclină, N-(pirolidinmetil)tetraciclină

(Syntetrin), a fost introdus pentru utilizare prin injecţie intramusculară sau intravenoasă. Acest derivat este obţinut prin condensarea tetraciclinei cu pirolidină şi formaldehidă în prezenţa alcoolului terţ-butilic. Este foarte solubil în apă (1 g se dizolvă în aproximativ 1 ml) şi oferă un mijloc de injectare a antibioticului într-un volum mic de soluţie. A fost recomandat pentru cazurile în care formele de dozare orală nu sunt potrivite, dar nu mai este utilizat pe scară largă.

Clorhidrat de clortetraciclină

Clortetraciclina (clorhidrat de aureomicina) a fost izolată de Duggar181 în 1948 din S. aureofaciens. Acest compus, care a fost produs într-o căutare extinsă de noi antibiotice, a fost primul din grupul de tetracicline de mare succes. Curând a devenit un antibiotic valoros cu activităţi cu spectru larg.

Este folosit în medicină în principal ca sare acidă a compusului a cărui denumire chimică sistematică este 7-clor-4- (dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10, 12,12a-pentahidroxi-6-metil-metil-1,11-cardioxo-1,11-cardioxamida Sarea clorhidrat este o pulbere cristalină cu o culoare galben strălucitor, care a sugerat numele său de marcă, Aureomicina. Este stabil în aer, dar uşor fotosensibil şi trebuie protejat de lumină. Este inodor şi amar. Un gram de sare clorhidrat se va dizolva în aproximativ 75 ml de apă, producând un pH de aproximativ 3. Este doar puţin solubil în alcool şi practic insolubil în alţi solvenţi organici.

Formele orale şi parenterale ale clortetraciclinei nu mai sunt utilizate din cauza biodisponibilităţii slabe şi a proprietăţilor farmacocinetice inferioare ale medicamentului. Este încă comercializat sub formă de unguent pentru uz topic şi oftalmic.

Clorhidrat de oxitetraciclină

La începutul anului 1950, Finlay et al.182 au raportat izolarea oxitetraciclinei (Terramycin) din S. rimosus. Acest compus a fost identificat în curând ca un analog chimic al clortetraciclinei care a arătat proprietăţi antibiotice similare. Structura oxitetraciclinei a fost elucidată de Hochstein şi colab.183 şi această lucrare a oferit baza pentru confirmarea structurii celorlalte tetracicline.

Clorhidratul de oxitetraciclină este un compus cristalin galben pal, amar. Baza amfoteră este doar puţin solubilă în apă şi uşor solubilă în alcool. Este inodor şi stabil în aer, dar se întunecă la expunerea la lumina puternică a soarelui. Sarea clorhidrat este o pulbere galbenă stabilă, care este mai amară decât baza liberă. Este mult mai solubil în apă, 1 g se dizolvă în 2 ml şi mai solubil în alcool decât baza liberă. Ambii compuşi sunt inactivaţi rapid de hidroxizi alcalini şi de soluţii acide sub pH 2. Ambele forme de oxitetraciclină sunt absorbite rapid şi la fel de bine din tractul digestiv, aşa că singurul avantaj real pe care îl oferă baza liberă faţă de sarea clorhidrat este că este mai puţin amară. Clorhidratul de oxitetraciclină este utilizat şi pentru administrare parenterală (intravenoasă şi intramusculară).

Clorhidrat de metaciclină

Sinteza metaciclinei, clorhidrat de 6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxitetraciclină (Rondomicină), raportată de Blackwood et al.184 în 1961, a fost realizată prin modificarea chimică a oxitetraciclinei. Are un spectru de antibiotice ca cel al celorlalte tetracicline dar potenta mai mare; aproximativ 600 mg de metaciclină este echivalent cu 1 g de tetraciclină. Valoarea sa deosebită constă în timpul de înjumătăţire în ser mai lung; dozele de 300 mg produc activitate antibacteriană serică continuă timp de 12 ore. Manifestările şi contraindicaţiile sale toxice sunt similare cu cele ale celorlalte tetracicline.

Stabilitatea mai mare a metaciclinei, atât in vivo, cât şi in vitro, rezultă din modificarea la C-6. Îndepărtarea grupării 6-hidroxi creşte semnificativ stabilitatea inelului C atât la acizi cât şi la baze, prevenind formarea izotetraciclinelor de către baze. Anhidrotetraciclinele se pot forma, totuşi, prin izomerizare catalizată de acid în condiţii puternic acide. Clorhidratul de metaciclină este o pulbere cristalină, de culoare galbenă până la galben închis, uşor solubilă în apă şi insolubilă în solvenţi nepolari. Trebuie depozitat în recipiente etanşe, rezistente la lumină, într-un loc răcoros.

Demeclociclina

Demeclociclina, 7-clor-6-demetiltetraciclina (Declomicina), a fost izolată în 1957 de către McCormick şi colab.171 dintr-o tulpină mutantă de S. aureofaciens. Din punct de vedere chimic, este 7-clor-4-(dimetilamino)1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi1,11-dioxo2-naftacencarboxamidă. Astfel, diferă de clortetraciclină numai prin absenţa grupării metil pe C-6.

Demeclociclina este o pulbere galbenă, cristalină, inodoră şi amară. Este puţin solubil în apă. O soluţie de 1% are un pH de aproximativ 4,8. Are un spectru antibiotic ca al altor tetracicline, dar este ceva mai activ decât celelalte împotriva majorităţii microorganismelor pentru care sunt utilizate. Acest lucru, împreună cu rata sa mai lentă de eliminare prin rinichi, face ca demeclociclina să fie la fel de eficientă ca şi celelalte tetracicline, la aproximativ trei cincimi din doză. Ca şi celelalte tetracicline, poate provoca reacţii rare de fotosensibilitate care produc eritem după expunerea la lumina soarelui. Demeclociclina poate produce această reacţie ceva mai frecvent decât celelalte tetracicline. Incidenţa decolorării şi a petei dinţilor la tineri de la demeclociclină pare să fie la fel de scăzută ca cea de la alte tetracicline.

Sulfosalicilat de meclociclină

Meclociclina, 7-clor-6-deoxi-6-demetil-6-metilen-5-oxi tetraciclină sulfosalicilat (Meclan), este un derivat semisintetic preparat din oxitetraciclină. 184 Deşi meclociclina a fost utilizată în Europa de mulţi ani, ea a devenit disponibilă doar relativ recent în Statele Unite pentru o singură indicaţie terapeutică, tratamentul acneei. Este disponibil sub formă de sare sulfosalicilat într-o cremă de 1%.

Sulfosalicilatul de meclociclină este o pulbere cristalină, galben strălucitor, uşor solubilă în apă şi insolubilă în solvenţi organici. Este sensibil la lumină şi trebuie depozitat în recipiente rezistente la lumină.

Doxiciclina

O adăugare mai recentă la grupul de antibiotice tetracicline disponibile pentru terapia antibacteriană este doxiciclina, a-6-deoxi-5-oxitetraciclina (Vibramicină), raportată pentru prima dată de Stephens şi colab.185 în 1958. A fost obţinută mai întâi cu producţii mici printr-o transformare chimică a oxitetraciclinei, dar acum este produsă prin hidrogenare sau reducţie catahatică prin hidrogenare a metociclinei. derivat de benzil mercaptan al metaciclinei cu nichel Raney. Ultimul procedeu produce o formă aproape pură a epimerului 6a-metil. Epimerul 6a-metil este de peste 3 ori mai activ decât ^-epimerul său.169 Aparent, diferenţa de orientare a grupărilor metil, care afectează uşor formele moleculelor, determină o diferenţă substanţială în efectul biologic. De asemenea, absenţa grupării 6-hidroxil produce un compus care este foarte stabil în acizi şi baze şi care are un timp de înjumătăţire biologic lung. În plus, se absoarbe foarte bine din tractul gastro-intestinal, permiţând astfel administrarea unei doze mai mici. Cu acesta se obţin niveluri tisulare ridicate şi, spre deosebire de alte tetracicline, doxiciclina aparent nu se acumulează la pacienţii cu funcţie renală afectată. Prin urmare, este de preferat pentru pacienţii uremici cu infecţii în afara tractului urinar. Clearance-ul său renal scăzut îi poate limita, totuşi, eficacitatea în infecţiile tractului urinar.

Doxiciclina este disponibilă sub formă de sare hidrat, sare clorhidrat solvatată ca hemietanolat hemihidrat şi monohidrat. Forma hidrat este puţin solubilă în apă şi este utilizată în capsulă; monohidratul este insolubil în apă şi este utilizat pentru suspensii apoase, care sunt stabile până la 2 săptămâni când sunt păstrate la loc răcoros.

Clorhidrat de minociclină

Minociclina, 7-dimetilamino-6-demetil-6-deoxitetraciclina (Minocin, Vectrin), cea mai puternică tetraciclină utilizată în prezent în terapie, este obţinută prin metilarea reductivă a 7-nitro-6-demetil-6-deoxitetraciclinei. Grupa 6-hidroxil, este stabilă în acizi şi nu se deshidratează sau rearanjează în forme anhidro sau lactonă. Minociclina este bine absorbită pe cale orală pentru a da niveluri ridicate în plasmă şi ţesut. Are un timp de înjumătăţire seric foarte lung, rezultat din excreţia urinară lentă şi legarea moderată de proteine. Doxiciclina şi minociclina, împreună cu oxitetraciclina, prezintă cea mai mică legare de calciu in vitro dintre tetraciclinele disponibile clinic. Proprietăţile de distribuţie îmbunătăţite ale 6-deoxitetraciclinelor au fost atribuite unei solubilităţi mai mari în lipide.

Poate cea mai remarcabilă proprietate a minociclinei este activitatea sa față de bacteriile Gram-pozitive, în special stafilococi și streptococi. De fapt, minociclina a fost eficientă împotriva tulpinilor stafilococice care sunt rezistente la meticilină și la toate celelalte tetracicline, inclusiv doxiciclina.186 Deşi este îndoielnic că minociclina va înlocui agenţii bactericizi pentru tratamentul infecţiilor stafilococice care pun viaţa în pericol, ea poate deveni o alternativă utilă pentru tratamentul infecţiilor tisulare mai puţin grave. Minociclina a fost recomandată pentru tratamentul bronşitei cronice şi al altor infecţii ale tractului respirator superior. În ciuda clearance-ului său renal relativ scăzut, compensat parțial de niveluri ridicate serice și tisulare, a fost recomandat pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar. A fost eficient în eradicarea N. meningitidis la purtătorii asimptomatici.

TETRACICLINE MAI NOI

În ciuda spectrului remarcabil de larg de activitate antimicrobiană a tetraciclinelor, apariţia pe scară largă a genelor bacteriene şi a plasmidelor care codifică rezistenţa la tetracicline a impus din ce în ce mai mult limitări aplicaţiilor clinice ale acestei clase de antibiotice în ultimii ani.164 Această situaţie i-a determinat pe cercetătorii de la Laboratoarele Lederle să reinvestigheze efortul SARD substituit al tetraciclinelor din inelul aromatic al tetraciclinelor. ar putea fi eficient împotriva tulpinilor rezistente. Ca urmare a acestor eforturi, au fost descoperite glicilciclinele, o clasă de tetracicline substituite cu 9-dimetilglicilamino-(DMG), exemplificate prin DMG-minociclină (DMG-MINO) şi DMG-6-metil-6-deoxitetraciclină (DMG-DMDOT).187-189.

Prima dintre acestea care a fost comercializată a fost tigeciclina.

Glicilciclinele păstrează spectrul larg de activitate şi potenţă prezentate de tetraciclinele originale împotriva tulpinilor microbiene sensibile la tetraciclină şi sunt foarte active împotriva tulpinilor bacteriene care prezintă rezistenţă la tetracicline mediată de eflux sau determinanţi de protecţie ribozomală. Dacă evaluările clinice în curs de desfăşurare ale glicilciclinelor stabilesc profiluri toxicologice şi farmacocinetice favorabile pentru aceşti compuşi, ar putea fi lansată o nouă clasă de tetracicline de „a doua generaţie”.

O MACROLIDE

Printre multele antibiotice izolate din actinomicete se numără grupul de compuşi înrudiţi chimic numiţi macrolide. În 1950, a fost raportată pentru prima dată picromicină, primul din acest grup care a fost identificat ca un compus macrolid. În 1952, eritromicina şi carbomicina au fost raportate ca noi antibiotice şi au fost urmate în anii următori de alte macrolide. În prezent, sunt cunoscuţi peste 40 de astfel de compuşi, iar în viitor este posibil să apară alţii noi. Dintre toate acestea, doar două, eritromicina şi oleandomicină, au fost

disponibile în mod constant pentru uz medical în Statele Unite. În ultimii ani, interesul s-a îndepărtat de la noile macrolide izolate din probe de sol (de exemplu, spiramicină, josamicină şi rozamicina), toate care până acum s-au dovedit a fi clinic inferioare eritromicinei şi derivaţilor semisintetici ai eritromicinei (de exemplu, claritromicină şi azitromicină), care au proprietăţi superioare de stabilitate a acidului şi de distribuţie îmbunătăţită a farmacokinei.

X = N(CH3)29-(Dimetilglicilamino)minociclină (DMG-MINO)

X = H9-(Dimetilglicilamino)-6-demetil-6-deoxitetraciclină (DMG-DMDOT)

Chimie

Antibioticele macrolide au trei caracteristici chimice comune: (a) un inel mare de lactonă (care a determinat denumirea de macrolidă), (b) o grupare cetonă şi (c) un amino zahăr legat glicozidic. De obicei, inelul lactonic are 12, 14 sau 16 atomi în el şi este adesea nesaturat, cu o grupare olefinică conjugată cu funcţia cetonă. (Lactonele polien macrociclice, cum ar fi natamicina şi amfotericina B; ansamicinele, cum ar fi rifampina; şi lactonele polipeptidice, în general, nu sunt incluse printre antibioticele macrolide.) Ele pot avea, în plus faţă de zahărul amino, un zahăr neutru care este legat glicozidic de inelul lactonicului (în cadrul discuţiei lactonice care urmează). Datorită grupării dimetilamino de pe fragmentul de zahăr, macrolidele sunt baze care formează săruri cu valori pKa între 6,0 şi 9,0. Această caracteristică a fost folosită pentru a face săruri utile clinic. Bazele libere sunt doar puţin solubile în apă, dar se dizolvă în solvenţi organici oarecum polari. Sunt stabili în soluţii apoase la sau sub temperatura camerei, dar sunt inactivaţi de acizi, baze şi căldură. Chimia antibioticelor macrolide a făcut obiectul mai multor recenzii.190,191

Mecanism de acţiune şi rezistenţă

Sunt cunoscute câteva detalii despre mecanismul acţiunii antibacteriene a eritromicinei. Se leagă selectiv la un loc specific din subunitatea ribozomală 50S pentru a preveni etapa de translocare a sintezei proteinelor bacteriene.192 Nu se leagă de ribozomii de la mamifere. Rezistenţa pe scară largă, nespecifică la acţiunea antibacteriană a eritromicinei în rândul multor specii de bacili Gram negativi pare să fie în mare măsură legată de incapacitatea antibioticului de a pătrunde în pereţii celulari ai acestor organisme.193 De fapt, sensibilităţile membrilor familiei Enterobacteriaceae sunt dependente de pH, cu MIC-urile care scad ca funcţie de creşterea pH-ului. În plus, protoplastele de la bacili Gram negativi, cărora le lipsesc pereţii celulari, sunt sensibile la eritromicină. Un mecanism de rezistenţă foarte specific la antibioticele macrolide apare în tulpinile rezistente la eritromicină de S. aureus.194,195 Astfel de tulpini produc o enzimă care metilează un reziduu specific de adenină la locul de legare a eritromicinei al subunităţii ribozomale bacteriene 50S. ARN-ul ribozomal metilat rămâne activ în sinteza proteinelor, dar nu se mai leagă de eritromicină. Rezistenţa bacteriană la lincomicine apare aparent şi prin acest mecanism.

Spectrul de activitate

Spectrul de activitate antibacteriană a macrolidelor mai puternice, cum ar fi eritromicina, seamănă cu cel al penicilinei. Ele sunt frecvent active împotriva tulpinilor bacteriene care sunt rezistente la peniciline. Macrolidele sunt în general eficiente împotriva majorităţii speciilor de bacterii Gram-pozitive, atât coci, cât şi bacili, şi prezintă o eficacitate utilă împotriva cocilor Gram-negativi, în special Neisseria spp. Multe dintre macrolide sunt eficiente şi împotriva Treponema pallidum. Spre deosebire de penicilina, macrolidele sunt eficiente şi împotriva Mycoplasma, Chlamydia, Campylobacter şi Legionella spp. Activitatea

lor împotriva majorităţii speciilor de bacili Gram negativi este în general scăzută şi adesea imprevizibilă, deşi unele tulpini de H. influenzae şi Brucella spp. sunt sensibili.

Produse

Eritromicina

La începutul anului 1952, McGuire et al.196 au raportat izolarea eritromicinei (E-Mycin, Erythrocin, Ilotycin) din Streptomyces erythraeus. A obţinut o acceptare rapidă timpurie ca un antibiotic bine tolerat de valoare pentru tratamentul diferitelor infecţii ale căilor respiratorii superioare şi ale ţesuturilor moi cauzate de bacterii Gram-pozitive. De asemenea, este eficient împotriva multor boli venerice, inclusiv gonoree şi sifilis, şi oferă o alternativă utilă pentru tratamentul multor infecţii la pacienţii alergici la peniciline. Mai recent, eritromicina s-a dovedit a fi o terapie eficientă pentru pneumonia cu agent Eaton (Mycoplasma pneumoniae), bolile venerice cauzate de Chlamydia, enterita bacteriană cauzată de Campylobacter jejuni şi boala legionară.

OH

Produsul comercial este eritromicina A, care diferă de precursorul său biosintetic, eritromicina B, prin faptul că are o grupare hidroxil în poziţia 12 a agliconei. Structura chimică a eritromicinei A a fost raportată de Wiley şi colab.197 în 1957, iar stereochimia acesteia de către Celmer198 în 1965. O sinteză elegantă a eritromicinei A, agliconul prezent în eritromicina A, a fost descrisă de Corey şi colab.199.

Zahărul amino ataşat printr-o legătură glicozidică la C5 este dezamina, o structură găsită în mai multe alte antibiotice macrolide. Amina terţiară a dezozaminei (3,4,6-trideoxi-3-dimetilamino-D-xilo-hexoză) conferă un caracter bazic eritromicinei şi oferă mijloacele prin care sărurile acide pot fi preparate. Cealaltă structură de carbohidraţi legată ca glicozidă la C-3 se numeşte cladinoză (2,3,6-trideoxi-3-metoxi-3-C-metil-L-ribo-hexoză) şi este unică pentru molecula de eritromicină.

Aşa cum este obişnuit cu alte antibiotice macrolide, compuşii strâns legaţi de eritromicină au fost obţinuţi din filtrate de cultură de S. erythraeus. S-au găsit doi astfel de analogi, eritromicinele B şi C. Eritromicina B diferă de eritromicina A doar la C-12, la care un hidrogen a înlocuit gruparea hidroxil. Analogul B este mai stabil la acid, dar are doar aproximativ 80% din activitatea eritromicinei. Analogul C diferă de eritromicină prin înlocuirea grupării metoxil de pe fragmentul de cladinoză cu un atom de hidrogen. Pare a fi la fel de activ ca eritromicina, dar este prezent în cantităţi foarte mici în lichidele de fermentaţie.

Eritromicina este o pulbere cristalină foarte amară, albă sau galben-albă. Este solubil în alcool şi în alţi solvenţi organici obişnuiţi, dar doar uşor solubil în apă. Baza liberă are un pKa de 8,8. Soluţiile apoase saturate dezvoltă un pH alcalin în intervalul de la 8,0 la 10,5.

Este extrem de instabil la un pH de 4 sau mai mic. pH-ul optim pentru stabilitatea eritromicinei este la sau aproape de neutralitate.

Eritromicina poate fi utilizată ca bază liberă în forme de dozare orală şi pentru administrare locală. Pentru a depăşi amărăciunea şi absorbţia orală neregulată (rezultată din distrugerea acidului şi adsorbţia pe alimente), au fost dezvoltate diferite forme de doză acoperite enteric şi cu eliberare întârziată de bază de eritromicină. Aceste forme au avut succes în depăşirea amărăciunii, dar au rezolvat doar marginal problemele de absorbţie orală. Eritromicina a fost modificată chimic având în vedere în primul rând două obiective diferite: (a) pentru a-şi creşte solubilitatea în apă sau în lipide pentru formele de dozare parenterală şi (b) pentru a-şi creşte stabilitatea acidă (şi posibil solubilitatea sa în lipide) pentru o absorbţie orală îmbunătăţită. Derivaţii modificaţi ai antibioticului sunt de două tipuri: săruri acide ale grupului dimetilamino a fragmentului dezozamină (de exemplu, glucoheptonat, lactobionat şi stearat) şi esterii grupării 2'-hidroxil a desozaminei (de exemplu, etilsuccinat şi propionat, cunoscut sub numele de sare de lauril sulfat şi estolat).

Sarea stearat şi esterii de etilsuccinat şi propionat sunt utilizaţi în forme de doză orală destinate să îmbunătăţească absorbţia antibioticului. Stearatul eliberează baza de eritromicină în tractul intestinal, care este apoi absorbită. Etilsuccinatul şi estolatul sunt absorbite în mare parte intacte şi sunt hidrolizate parţial de esterazele plasmatice şi tisulare pentru a da eritromicină liberă. Problema biodisponibilităţii antibioticului din diferitele sale doze orale şi forme chimice a provocat îngrijorare şi dispute considerabile în ultimele două decenii.200-205 În general, se crede că esterii 2' per se au activitate antibacteriană intrinsecă mică sau deloc206 şi, prin urmare, trebuie hidrolizaţi la antibioticul părinte in vivo. Deşi etilsuccinatul este hidrolizat mai eficient decât estolatul in vivo şi, de fapt, furnizează niveluri mai mari de eritromicină după administrarea intramusculară, o doză egală de estolat dă niveluri mai mari de antibiotic gratuit după administrarea orală. De asemenea, absorbţia orală a estolatului, spre deosebire de cea a stearatului şi a etilsuccinatului, nu este afectată de conţinutul de hrană sau de lichid din intestin. Biodisponibilitatea superioară a antibioticului activ din administrarea orală a estolatului asupra bazei de etilsuccinat, stearat sau eritromicină nu poate fi neapărat presupusă, totuşi, deoarece estolatul este legat mai mult de proteine decât eritromicina în sine. de la 0,73 la 0,90 pentru acesta din urmă, indicând un nivel mult mai mare de eritromicină liberă în plasmă. Studiile de biodisponibilitate care compară doze echivalente de bază acoperită enteric, sare stearat, ester etilsuccinat şi ester estolat la voluntari umani203,204 au arătat o biodisponibilitate întârziată, dar uşor mai mare pentru baza liberă decât pentru stearat, etilsuccinat sau estolat.

Un studiu, care compară eficacitatea clinică a dozelor recomandate de stearat, estolat, etilsuccinat şi bază liberă în tratamentul infecţiilor tractului respirator, nu a reuşit să demonstreze diferenţe substanţiale între ele.208 Alte două studii clinice, care compară eficacitatea etilsuccinatului şi a celui de etil în tratamentul streptococilatului, au fost găsite totuşi faryingul de estolat. superior.209.210

Esterul de etilsuccinat insolubil în apă este disponibil şi ca suspensie pentru injectare intramusculară. Cu toate acestea, sărurile de glucoheptonat şi lactobionat sunt derivaţi foarte solubili în apă care asigură niveluri plasmatice ridicate ale antibioticului activ imediat după injectarea intravenoasă. Soluţiile apoase ale acestor săruri pot fi, de asemenea, administrate prin injecţie intramusculară, dar aceasta nu este o practică obişnuită.

Eritromicina este distribuită în toată apa corpului. Persiste în ţesuturi mai mult decât în sânge. Antibioticul este concentrat de ficat şi excretat extensiv în bilă. Cantităţi mari sunt excretate în fecale, parţial din cauza absorbţiei orale slabe şi parţial din cauza excreţiei biliare. Timpul de înjumătăţire plasmatică este de 1,4 ore. De asemenea, poate apărea o anumită demetilare oxidativă catalizată de citocromul P450 la un metabolit mai puţin activ. Eritromicina inhibă oxidazele care necesită citocrom P450, ceea ce duce la diferite interacţiuni medicamentoase potenţiale. Astfel, efectele toxice ale teofilinei, anticoagulantelor hidroxicumarinice, benzodiazepinelor alprazolam şi midazolam, carbamazepinei, ciclosporinei şi medicamentelor antihistaminice terfenadină şi astemizol pot fi potenţate de eritromicină.

Toxicitatea eritromicinei este relativ scăzută. Reacţiile adverse primare ale antibioticului sunt legate de acţiunile acestuia asupra tractului gastro-intestinal şi a ficatului. Eritromicina poate stimula motilitatea gastrointestinală după administrare orală sau parenterală.211 Acest efect procinetic, legat de doză, poate provoca crampe abdominale, suferinţă epigastrică şi diaree, în special la copii şi adulţi tineri. Hepatita colestatică apare ocazional cu eritromicină, de obicei la adulţi şi mai frecvent cu estolat.

Stearat de eritromicină

Stearatul de eritromicină (Ethril, Wyamycin S, Erypar) este sarea acidului stearic a eritromicinei. La fel ca baza eritromicinei, stearatul este acid labil. Este acoperit cu film pentru a-l proteja de degradarea acidului din stomac. În pH-ul alcalin al duodenului, baza liberă este eliberată din stearat şi absorbită. Stearatul de eritromicină este o pulbere cristalină care este practic insolubilă în apă, dar solubilă în alcool şi eter.

Etilsuccinat de eritromicină

Etilsuccinat de eritromicină (EES, Pediamycin, EryPed) este esterul mixt de etilsuccinat al eritromicinei în care gruparea 2'-hidroxil a desozaminei este esterificată. Este absorbit ca ester şi hidrolizat lent în organism pentru a forma eritromicină. Este oarecum acid labil, iar absorbţia sa este îmbunătăţită de prezenţa alimentelor. Esterul este insolubil în apă, dar solubil în alcool şi eter.

Estolat de eritromicină

Estolatul de eritromicină, propionat de eritromicină lauril sulfat (Ilosone), este sarea de lauril sulfat a esterului 2'-propionat al eritromicinei. Estolatul de eritromicină este stabil în acid şi este absorbit ca ester propionat. Esterul suferă o hidroliză lentă in vivo. Doar baza liberă se leagă de ribozomii bacterieni. Cu toate acestea, unele dovezi sugerează că esterul este absorbit de celulele bacteriene mai rapid decât baza liberă şi este supus hidrolizei de către esterazele bacteriene din interiorul celulelor. Se pare că incidenţa hepatitei colestatice este mai mare cu estolat decât cu alte preparate cu eritromicină.

Estolatul de eritromicină apare ca ace lungi care sunt puţin solubile în apă, dar solubile în solvenţi organici.

Gluceptat de eritromicină, steril

Gluceptatul de eritromicină, glucoheptonatul de eritromicină (Gluceptat de iloticină), este sarea acidului glucoheptonic a eritromicinei. Este o substanţă cristalină care este liber solubilă în apă şi practic insolubilă în solvenţi organici. Gluceptatul de eritromicină este destinat administrării intravenoase

Capitolul 8 # Antibiotice antibacteriene 311 administrare pentru tratamentul infecţiilor grave, cum ar fi boala legionarului, sau atunci când administrarea orală nu este posibilă. Soluţiile sunt stabile timp de 1 săptămână când sunt refrigerate.

Lactobionat de eritromicină

Lactobionat de eritromicină este o sare solubilă în apă preparată prin reacţia bazei de eritromicină cu lactobiono-^-lactonă. Apare ca o pulbere amorfă care este liber solubilă în apă şi alcool şi uşor solubilă în eter. Este destinat, după reconstituire în apă sterilă, administrării intravenoase pentru a atinge niveluri plasmatice ridicate în tratamentul infecţiilor grave.

Claritromicină

Claritromicina (Biaxin) este 6-metil eterul eritromicinei. Simpla metilare a grupului 6-hidroxil a eritromicinei creează un derivat semisintetic care păstrează pe deplin proprietăţile antibacteriene ale antibioticului părinte, cu stabilitate acidă şi biodisponibilitate orală semnificativ crescute şi efecte secundare gastro-intestinale reduse

asociate cu eritromicina.212. Migrarea legăturii A6,7 urmată de formarea unui 8,9-anhidro-6,9-hemiketal şi se termină într-un 6,9:9,12-spirocetal. Deoarece nici hemiketalul, nici spiroketalul nu prezintă activitate antibacteriană semnificativă, eritromicina neprotejată este inactivată substanţial în stomac. Mai mult, dovezile sugerează că hemiketalul poate fi în mare măsură responsabil pentru efectele adverse GI (procinetice) asociate cu eritromicina orală.211

Claritromicina este bine absorbită după administrarea orală. Biodisponibilitatea sa orală este estimată la 50% până la 55%. Prezenţa alimentelor nu afectează semnificativ absorbţia acestuia. Metabolismul extins al claritromicinei prin oxidare şi hidroliză are loc în ficat. Principalul metabolit este derivatul 14-hidroxil, care păstrează activitatea antibacteriană. Cantitatea de claritromicină excretată în urină variază de la 20% la 30%, în funcţie de doză, în timp ce 10% până la 15% din metabolitul 14-hidroxi este excretat în urină. Excreţia biliară a claritromicinei este mult mai mică decât cea a eritromicinei. Claritromicina este distribuită pe scară largă în ţesuturi, care reţin concentraţii mult mai mari decât plasma. Fracţiile de legare la proteine din plasmă variază de la 65% la 70%. Timpul de înjumătăţire plasmatică al claritromicinei este de 4,3 ore.

Unele dintre proprietăţile microbiologice ale claritromicinei par, de asemenea, a fi superioare celor ale eritromicinei. Prezintă o potenţă mai mare împotriva M. pneumoniae, Legionella spp., Chlamydia pneumoniae, H. influenzae şi M. catarrhalis decât eritromicina. Claritromicina are, de asemenea, activitate împotriva agenţilor patogeni neobişnuiţi, cum ar fi Borrelia burgdorferi (cauza bolii Lyme) şi complexul Mycobacterium avium (MAC). Claritromicina este semnificativ mai activă decât eritromicina împotriva streptococilor de grup A, S. pneumoniae şi a grupului de streptococi viridans in vivo, datorită biodisponibilităţii sale orale superioare. Claritromicina este, totuşi, mai scumpă decât eritromicina, care trebuie cântărită în raport cu eficacitatea sa potenţial mai mare.

Reacţiile adverse la claritromicină sunt rare. Cele mai frecvente plângeri se referă la simptomele gastrointestinale, dar acestea necesită rareori întreruperea terapiei. Claritromicina, ca şi eritromicina, inhibă oxidazele citocromului P450 şi, astfel, poate potenţa acţiunile medicamentelor metabolizate de aceste enzime.

Claritromicina apare ca un solid cristalin alb care este practic insolubil în apă, puţin solubil în alcool şi liber solubil în acetonă. Este furnizat sub formă de tablete orale de 250 şi 500 mg şi sub formă de granule pentru prepararea suspensiilor orale apoase care conţin 25 sau 50 mg/mL.

Azitromicină

Azitromicina (Zithromax) este un derivat semisintetic al eritromicinei, preparat prin rearanjarea Beckman a 6-oximei corespunzătoare, urmată de N-metilare şi reducerea

lactamului expandat în inel rezultat. Este un prototip al unei serii de macrolide inelare cu 15 membri care conţin azot, cunoscute sub numele de azalide23. Îndepărtarea grupării 9-ceto cuplate cu încorporarea unei funcţii de azot amină terţiară slab bazică în inelul macrolidei creşte stabilitatea azitromicinei la degradarea catalizată de acid. Aceste modificări cresc, de asemenea, solubilitatea în lipide a moleculei, conferind astfel proprietăţi farmacocinetice şi microbiologice unice.214

Biodisponibilitatea orală a azitromicinei este bună, de aproape 40%, cu condiţia ca antibioticul să fie administrat cu cel puţin 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Alimentele îşi scad absorbţia cu până la 50%. Farmacocinetica azitromicinei se caracterizează prin îndepărtarea rapidă şi extinsă a medicamentului din plasmă în ţesuturi, urmată de o eliberare lentă. Concentraţiile tisulare depăşesc cu mult concentraţiile plasmatice, ceea ce duce la un timp de înjumătăţire prin eliminare foarte variabil şi prelungit de până la 5 zile. Fracţia de azitromicină legată de proteinele plasmatice este de numai aproximativ 50% şi nu exercită o influenţă importantă asupra distribuţiei sale. Dovezile indică faptul că azitromicina este în mare parte excretată în fecale neschimbată, cu un procent mic apărând în urină. Are loc o reciclare enterohepatică extinsă a medicamentului. Se pare că azitromicina nu este metabolizată într-o măsură semnificativă. Spre deosebire de macrolidele inelare cu 14 membri, azitromicina nu inhibă semnificativ enzimele citocromului P450 pentru a crea potenţiale interacţiuni medicamentoase.

Spectrul de activitate antimicrobiană al azitromicinei este similar cu cel observat pentru eritromicină şi claritromicină, dar cu unele diferenţe interesante. În general, este mai activ împotriva bacteriilor Gram-negative şi mai puţin activ împotriva bacteriilor Gram-pozitive decât rudele sale apropiate. Activitatea mai mare a azitromicinei împotriva H. influenzae, M. catarrhalis şi M. pneumoniae, cuplată cu timpul său de înjumătăţire extins, permite un program de dozare de 5 zile pentru tratamentul infecţiilor tractului respirator cauzate de aceşti agenţi patogeni. Eficacitatea clinică a azitromicinei în tratamentul infecţiilor urogenitale şi a altor infecţii cu transmitere sexuală cauzate de Chlamydia trachomatis, N. gonorrhoeae, H. ducreyi şi Ureaplasma urealyticum sugerează că terapia în doză unică cu aceasta pentru uretrita necomplicată sau cervicita poate avea alte avantaje.

Diritromicină

Diritromicina (Dynabac) este un promedicament mai liposolubil al 9S-eritromiciclaminei preparat prin condensarea acesteia din urmă cu 2-(2-metoxietoxi)acetaldehidă.215 Inelul 9N, 11O-oxazină astfel format este un hemi-aminal, atât în condiţii de aciditate, cât şi de alcaline spontană. hidroliza pentru a forma eritromiciclamină. Eritromiciclamina este un derivat semisintetic al eritromicinei în care gruparea 9-ceto a inelului eritronolid a fost transformată într-o grupare amino. Eritromiciclamina păstrează proprietăţile antibacteriene ale eritromicinei in vitro, dar prezintă o biodisponibilitate slabă după

administrarea orală. Promedicamentul, diritromicina, este furnizat sub formă de tablete acoperite enteric pentru a-l proteja de hidroliza catalizată de acid în stomac.

Diritromicina administrată oral este absorbită rapid în plasmă, în mare parte din intestinul subţire. Hidroliza spontană la eritromicilamină are loc în plasmă. Biodisponibilitatea orală este estimată la aproximativ 10%, dar alimentele nu afectează absorbţia promedicamentului.

Se crede că nivelurile plasmatice scăzute şi volumul mare de distribuţie ale eritromiciclaminei rezultă din distribuţia sa rapidă în ţesuturile bine perfuzate, cum ar fi parenchimul pulmonar, mucoasa bronşică, mucoasa nazală şi ţesutul prostatic. Medicamentul se concentrează şi în neutrofilele umane. Timpul de înjumătăţire prin eliminare este estimat la 30 până la 44 de ore. Cea mai mare parte a promedicamentului şi a metabolitului său activ (62%-81% la subiecţii umani normali) sunt excretate în fecale, în mare parte prin bilă, după administrare fie orală, fie parenterală. Excreţia urinară reprezintă mai puţin de 3%.

Incidenţa şi severitatea reacţiilor adverse gastrointestinale asociate diritromicinei sunt similare cu cele observate cu eritromicină orală. Studiile preliminare indică faptul că diritromicina şi eritromiciclamina nu interacţionează semnificativ cu oxigenazele citocromului P450. Astfel, probabilitatea interferenţei în metabolismul oxidativ al medicamentelor precum fenitoina, teofilina şi ciclosporina de către aceste enzime poate fi mai mică cu diritromicină decât cu eritromicină. Diritromicina este recomandată ca alternativă la eritromicină pentru tratamentul infecţiilor bacteriene ale tractului respirator superior şi inferior, cum ar fi faringita, amigdalita, bronşita şi pneumonia, precum şi pentru infecţiile bacteriene ale altor ţesuturi moi şi ale pielii. Schema de dozare o dată pe zi pentru diritromicină este avantajoasă în ceea ce priveşte o mai bună complianţă a pacientului. Locul său în terapie rămâne de evaluat pe deplin.216

Troleandomicină

Oleandomicina, ca derivat de triacetil troleandomicină, triacetiloleandomicină (TAO), rămâne disponibilă ca alternativă la eritromicină pentru indicaţii limitate care permit utilizarea unei forme de dozare orală. Oleandomicina a fost izolată de Sobin şi colab.217 Structura oleandomicinei a fost propusă de Hochstein şi colab.218 şi stereochimia sa absolută elucidată de Celmer.219 Structura oleandomicinei constă din două zaharuri şi un inel de lactonă cu 14 membri denumit oleandolidă. Unul dintre zaharuri este dezozamina, prezentă şi în eritromicină; celălalt este L-oleandroză. Zaharurile sunt legate glicozidic de poziţiile 3 şi, respectiv, 5 ale oleandolidei.

Oleandomicina conţine trei grupări hidroxil care sunt supuse acilării, câte una în fiecare dintre zaharuri şi una în oleandolidă. Derivatul triacetil păstrează activitatea antibacteriană in vivo a antibioticului părinte, dar posedă proprietăţi farmacocinetice superioare. Este hidrolizat in vivo la oleandomicină. Troleandomicină atinge concentraţii plasmatice mai rapide şi mai mari în urma administrării orale decât fosfatul de oleandomicină şi are

avantajul suplimentar de a fi practic lipsită de gust. Troleandomicina apare ca un solid alb, cristalin, care este aproape insolubil în apă. Este relativ stabil în stare solidă, dar suferă o degradare chimică în condiţii apoase, acide sau alcaline.

Deoarece spectrul de activitate antibacterian al oleandomicinei este considerat inferior celui al eritromicinei, farmacocinetica troleandomicinei nu a fost studiată pe larg. Absorbţia orală este aparent bună, iar nivelurile sanguine detectabile de oleandomicină persistă până la 12 ore după o doză de 500 mg de troleandomicină. Aproximativ 20% se recuperează în urină, cea mai mare parte fiind excretată în fecale, în primul rând ca urmare a excreţiei biliare. În urma administrării orale, există o anumită suferinţă epigastrică, cu o incidenţă similară cu cea cauzată de eritromicină. Troleandomicina este cel mai puternic inhibitor al enzimelor citocromului P450 al macrolidelor disponibile comercial. Poate potenţa toxicitatea hepatică a anumitor steroizi antiinflamatori şi medicamente contraceptive orale, precum şi efectele toxice ale teofilinei, carbamazepinei şi triazolamului. Mai multe reacţii alergice, inclusiv hepatita colestatică, au fost, de asemenea, raportate la utilizarea troleandomicinei.

Indicaţiile medicale aprobate pentru troleandomicină sunt în prezent limitate la tratamentul infecţiilor căilor respiratorii superioare cauzate de organisme precum S. pyogenes şi S. pneumoniae. Poate fi considerată o alternativă la formele orale de eritromicină. Este disponibil sub formă de capsule şi sub formă de suspensie.

0LINCOMICINE

Lincomicinele sunt antibiotice care conţin sulf izolate din Streptomyces lincolnensis. Lincomicina este cel mai activ şi mai util din punct de vedere medical dintre compuşii obţinuţi în urma fermentaţiei. Eforturile ample de modificare a structurii lincomicinei pentru a-şi îmbunătăţi proprietăţile antibacteriene şi farmacologice au dus la prepararea derivatului 7-clor-7-deoxi clindamicină. Dintre cele două antibiotice, clindamicina pare să aibă o potenţă antibacteriană mai mare şi proprietăţi farmacocinetice mai bune. Lincomicinele seamănă cu macrolidele în spectrul antibacterian şi mecanismele biochimice de acţiune. Ele sunt active în principal împotriva bacteriilor grampozitive, în special a cocilor, dar sunt, de asemenea, eficienţi împotriva bacteriilor anaerobe care nu formează spori, actinomicete, micoplasme şi unele specii de Plasmodium. Lincomicina se leagă de subunitatea ribozomală 50S pentru a inhiba sinteza proteinelor. Acţiunea sa poate fi bacteriostatică sau bactericidă în funcţie de diverşi factori, inclusiv de concentraţia antibioticului. A apărut un model de rezistenţă bacteriană şi rezistenţă încrucişată la lincomicine similar cu cel observat la macrolide.195

Produse

Clorhidrat de lincomicină

Clorhidratul de lincomicină (Lincocin), care diferă chimic de alte clase majore de antibiotice, a fost izolat de Mason şi colab.220 Chimia sa a fost descrisă de Hoeksema şi colab.221 care au atribuit structura, confirmată ulterior de Slomp şi MacKellar,222 dată în diagrama de mai

jos. Sinteze totale ale antibioticului au fost realizate independent în 1970 în Anglia şi Statele Unite.223,224 Structura conţine o funcţie de bază, azotul pirolidin, prin care se pot forma săruri solubile în apă cu un pKa aparent de 7,6. Când este supusă hidrazinolizei, lincomicina este scindată la legătura sa amidă în acid trans-L-4-n-propilhigric (porţiunea pirolidină) şi metil a-tiolincosamidă (porţiunea zahăr). Argoudelis225 a raportat că antibioticele legate de lincomicină sunt produse de S. lincolnensis. Aceste antibiotice diferă ca structură la una sau mai multe dintre cele trei poziţii ale structurii lincomicinei: (a) A-metilul fragmentului de acid higric este substituit cu un hidrogen; (b) gruparea n-propil a fragmentului de acid higric este substituită cu o grupare etil; şi (c) eterul tiometil al fragmentului de a-tiolincosamidă este substituit cu un eter tioetil.

Lincomicina este utilizată pentru tratamentul infecţiilor cauzate de organisme Gram pozitive, în special stafilococi, streptococi jB-hemolitici şi pneumococi. Se absoarbe moderat bine pe cale orală şi se distribuie pe scară largă în ţesuturi. Se obţin concentraţii eficiente în os pentru tratamentul osteomielitei stafilococice, dar nu şi în lichidul cefalorahidian pentru tratamentul meningitei. La un moment dat, lincomicina a fost considerată un compus netoxic, cu o incidenţă scăzută a alergiilor (erupţii cutanate) şi plângeri GI ocazionale (greaţă, vărsături şi diaree) ca singure efecte adverse. Raportările recente despre diaree severă şi dezvoltarea colitei pseudomembranoase la pacienţii trataţi cu lincomicină (sau clindamicină), au necesitat totuşi reevaluarea rolului acestor antibiotice în terapie. În orice caz, clindamicina este superioară lincomicinei pentru tratamentul majorităţii infecţiilor pentru care sunt indicate aceste antibiotice.

Clorhidratul de lincomicină apare ca monohidrat, un solid alb, cristalin, care este stabil în stare uscată. Este uşor solubil în apă şi alcool, iar soluţiile sale apoase sunt stabile la temperatura camerei. Se degradează lent în soluţii acide, dar este bine absorbit din tractul gastro-intestinal. Lincomicina difuzează bine în lichidele peritoneale şi pleurale şi în oase. Este excretat prin urină şi bilă. Este disponibil sub formă de capsule pentru administrare orală şi în fiole şi flacoane pentru administrare parenterală.

Clorhidrat de clindamicină

În 1967, Magerlein şi colab.226 au raportat că înlocuirea grupului 7(R)-hidroxi a lincomicinei cu clor cu inversarea configuraţiei a dus la un compus cu activitate antibacteriană îmbunătăţită in vitro. Experienţa clinică cu acest derivat semisintetic, clindamicină, 7(5)-clor-7-deoxilincomicina (Cleocin), lansat în 1970, a stabilit că superioritatea sa faţă de lincomicina este şi mai mare in vivo. Absorbţia îmbunătăţită şi nivelurile tisulare mai mari de clindamicină şi pătrunderea sa mai mare în bacterii au fost atribuite unui coeficient de partiţie mai mare decât cel al lincomicinei. Modificările structurale la C-7 (de exemplu, 7(5)-clor şi 7(R)-OCH3) şi ale grupărilor C-4 alchil ale fragmentului de acid higric227 par să influenţeze activitatea congenerilor mai mult printr-

un efect asupra coeficientului de partiţie al moleculei decât printr-un rol de legare stereospecifică. Modificările în porţiunea a-tiolincosamidă a moleculei par să scadă semnificativ activitatea, totuşi, aşa cum este evidenţiată de activitatea marginală a 2-deoxilincomicinei, anomerul său şi a 2-O-metillincomicinei. in vivo la antibioticele părinte.

Clindamicina este recomandată pentru tratamentul unei game largi de infecţii ale căilor respiratorii superioare, ale pielii şi ale ţesuturilor cauzate de bacterii sensibile. Activitatea sa împotriva streptococilor, stafilococilor şi pneumococilor este incontestabil ridicată şi este unul dintre cei mai puternici agenţi disponibili împotriva unor bacterii anaerobe care nu formează spori, Bacteroides spp. în special. Un număr tot mai mare de rapoarte de toxicitate gastro-intestinală asociată cu clindamicină, care variază ca severitate de la diaree la o colită pseudomembranoasă ocazional gravă, au determinat totuşi unii experţi clinici să solicite o reevaluare a rolului acestui antibiotic în terapie. Colita asociată cu clindamicină (sau lincomicină) poate fi deosebit de periculoasă la pacienţii vârstnici sau debili şi a provocat decese la astfel de indivizi. Colita, care este de obicei reversibilă atunci când medicamentul este întrerupt, se crede acum că rezultă dintr-o tulpină rezistentă la clindamicină a bacteriei intestinale anaerobe Clostridium difficile.229 Mucoasa intestinală este deteriorată de o endotoxină glicoproteică eliberată prin liza acestui organism.

Antibioticul glicopeptidic vancomicina a fost eficient în tratamentul colitei pseudomembranoase induse de clindamicină şi în controlul experimental.

stare bacteriană indusă la animale. Clindamicina trebuie rezervată pentru infecţiile tisulare stafilococice, cum ar fi celulita şi osteomielita, la pacienţii alergici la penicilină şi pentru infecţiile anaerobe severe în afara sistemului nervos central. În mod obişnuit, nu trebuie utilizat pentru a trata infecţiile tractului respirator superior cauzate de bacterii sensibile la alte antibiotice mai sigure sau în profilaxie.

Clindamicina este absorbită rapid din tractul gastrointestinal, chiar şi în prezenţa alimentelor. Este disponibil sub formă de clorhidrat hidrat cristalin, solubil în apă (hiclat) şi săruri clorhidrat de ester 2- palmitat în forme de dozare orală şi ca ester 2-fosfat în soluţii pentru injectare intramusculară sau intravenoasă. Toate formele sunt foarte stabile din punct de vedere chimic în soluţie şi în stare uscată.

Clorhidrat de palmitat de clindamicină

Clorhidratul de palmitat de clindamicină (Cleocin Pediatric) este sarea clorhidrat a esterului acidului palmitic al cleomicinei. Legătura esterică este la gruparea 2-hidroxil a zahărului lincozamină. Esterul serveşte ca o formă de promedicament fără gust a antibioticului, care se hidrolizează în clindamicină în plasmă. Forma de sare conferă esterului solubilitate în apă, care este disponibil sub formă de granule pentru reconstituire într-o soluţie orală pentru uz pediatric. Deşi absorbţia palmitatului este mai lentă decât cea a bazei libere,

există o mică diferenţă în biodisponibilitatea globală a celor două preparate. Soluţiile reconstituite de clorhidrat de palmitat sunt stabile timp de 2 săptămâni la temperatura camerei. Asemenea soluţii nu trebuie refrigerate deoarece are loc o îngroşare care face ca preparatul să fie dificil de turnat.

Clindamicină fosfat

Fosfatul de clindamicină (Cleocin Phosphate) este esterul 2-fosfat al clindamicinei. Există ca o structură zwitterionică foarte solubilă în apă. Este destinat administrării parenterale (intravenoase sau intramusculare) pentru tratamentul infecţiilor grave şi cazurilor în care administrarea orală nu este fezabilă. Soluţiile de fosfat de clindamicină sunt stabile la temperatura camerei timp de 16 zile şi până la 32 de zile când sunt refrigerate.

O POLIPEPTIDE

Printre cele mai puternice antibiotice bactericide se numără cele care posedă o structură polipeptidică. Mulţi dintre ei au

Capitolul 8 # Antibioticele antibacteriene 315 au fost izolate, dar, din păcate, utilizarea lor clinică a fost limitată de reacţiile lor secundare nedorite, în special de toxicitatea renală. O altă limitare este lipsa activităţii sistemice a majorităţii peptidelor după administrarea orală. O sursă principală a membrilor importanţi din punct de vedere medicinal ai acestei clase a fost Bacillus spp. Antibioticele antituberculare capreomicina şi viomicina (vezi capitolul 6) şi antibioticele antitumorale actinomicina şi bleomicina sunt peptide izolate din Streptomyces spp. Antibioticul glicopeptidic vancomicina, care a devenit cel mai important membru al acestei clase, este izolat dintr-un actinomicet strâns înrudit, Amycolatopsis orientalis.

Antibioticele polipeptidice posedă în mod diferit câteva caracteristici interesante şi adesea unice: (a) constau frecvent din mai multe entităţi similare structural, dar distincte din punct de vedere chimic, izolate dintr-o singură sursă; (b) majoritatea sunt ciclice, cu câteva excepţii (de exemplu, gramicidinele); (c) conţin frecvent D-aminoacizi şi/sau aminoacizi „nenaturali" care nu se găsesc în plantele sau animalele superioare; şi (d) multe dintre ele conţin fragmente non-aminoacizi, cum ar fi heterocicluri, acizi graşi, zaharuri, etc. Antibioticele polipeptidice pot fi acide, bazice, zwitterionice sau neutre, în funcţie de numărul de grupări carboxil şi amino sau guanidino libere din structurile lor. Iniţial, sa presupus că compuşii neutri, cum ar fi gramicidinele, posedau structuri ciclopeptidice. Mai târziu, s-a determinat că gramicidinele sunt liniare, iar neutralitatea s-a dovedit a fi datorită

unei combinaţii a formilării grupării amino terminale şi amidării cu etanolamină a grupării carboxil terminale.230

Antibioticele din clasa polipeptidelor diferă mult prin mecanismele lor de acţiune şi proprietăţile antimicrobiene. Bacitracina şi vancomicina interferează cu sinteza peretelui celular bacterian şi sunt eficiente numai împotriva bacteriilor Gram-pozitive. Niciun antibiotic nu poate pătrunde aparent în învelişul exterior al bacteriilor Gram-negative. Atât gramicidinele, cât şi polimixinele interferează cu funcţiile membranei celulare în bacterii. Cu toate acestea, gramicidinele sunt eficiente în primul rând împotriva bacteriilor Gram-pozitive, în timp ce polimixinele sunt eficiente numai împotriva speciilor Gram-negative. Gramicidinele sunt compuşi neutri care sunt în mare măsură incapabili să pătrundă în anvelopa exterioară a bacteriilor Gram-negative. Polimixinele sunt compuşi foarte bazici care pătrund în membrana exterioară a bacteriilor Gram-negative prin canalele porinelor pentru a acţiona asupra membranei celulare interioare.231 Peretele celular mult mai gros al bacteriilor Gram-pozitive împiedică aparent pătrunderea polimixinelor.

Clorhidrat de vancomicină

Izolarea antibioticului glicopeptidic vancomicină (Vancocin, Vancoled) din Streptomyces orientalis (rebotezat A. orientalis) a fost descrisă în 1956 de McCormick et al.232 Organismul a fost obţinut iniţial din culturi dintr-o probă de sol indoneziană şi ulterior a fost obţinut din sol indian. Vancomicina a fost introdusă în 1958 ca antibiotic activ împotriva coci Gram pozitivi, în special streptococi, stafilococi şi pneumococi. Nu este activ împotriva bacteriilor Gram-negative, cu excepţia Neisseria spp. Vancomicina este recomandată pentru utilizare atunci când infecţiile nu răspund la tratamentul cu cele mai comune antibiotice sau când se ştie că infecţia este cauzată de un organism rezistent. Este deosebit de eficient pentru tratamentul endocarditei cauzate de bacterii Gram-pozitive.

Clorhidratul de vancomicină este o pulbere cu curgere liberă, de culoare brună până la maro, care este relativ stabilă în stare uscată. Este foarte solubil în apă şi insolubil în solvenţi organici. Sarea este destul de stabilă în soluţii acide. Baza liberă este o substanţă amfoteră, a cărei structură a fost determinată de o combinaţie de studii de degradare chimică şi rezonanţă magnetică nucleară (RMN) şi analiza cristalografică cu raze X a unui analog apropiat.233 Uşoare revizuiri stereochimice şi conformaţionale în structura propusă iniţial au fost făcute mai târziu. vancosamină şi un aglicon peptidic ciclic complex care conţine reziduuri aromatice legate între ele într-un sistem unic de eter de resorcinol.

Vancomicina inhibă sinteza peretelui celular prin prevenirea sintezei polimerului mucopeptidic al peretelui celular. O face prin legarea la capătul D-alanină-D-alanină al peptidelor uridin difosfat-N-acetilmuramil necesare pentru polimerizarea mucopeptidelor.236 Detaliile legării au fost elucidate de studiile elegante RMN ale lui Williamson şi colab.237 Acţiunea vancomicinei duce la liza celulelor bacteriene. Antibioticul

nu prezintă rezistenţă încrucişată la ^-lactame, bacitracină sau cicloserină, de care diferă ca mecanism. Rezistenţa la vancomicină în rândul cocii Gram-pozitivi este rară. Cu toate acestea, a fost raportată rezistenţă la nivel înalt la izolatele clinice de enterococi. Această rezistenţă este ca răspuns la producţia inductibilă a unei proteine, codificată de vancomicina A, care este o enzimă ligază alterată care determină încorporarea unei depsipeptide D-alanin-D-lactat în locul dipeptidei obişnuite D-alanine-D-alanin la capătul peptidoglicanului terminal. vancomicina.

Clorhidratul de vancomicină se administrează întotdeauna intravenos (niciodată intramuscular), fie prin injectare lentă, fie prin perfuzie continuă, pentru tratamentul infecţiilor sistemice. În terapia de scurtă durată, reacţiile secundare toxice sunt de obicei uşoare, dar utilizarea continuă poate duce la afectarea acuităţii auditive, leziuni renale, flebită şi erupţii cutanate. Deoarece nu este absorbită sau degradată semnificativ în tractul gastro-intestinal, vancomicina poate fi administrată pe cale orală pentru tratamentul enterocolitei stafilococice şi pentru colita pseudomembranoasă asociată cu terapia cu clindamicină. O anumită conversie la aglucovancomicină are loc probabil la pH-ul scăzut al stomacului. Acesta din urmă păstrează aproximativ trei sferturi din activitatea vancomicinei.

Teicoplanina

Teicoplanina (Teichomycin A2, Targocid) este un amestec de cinci antibiotice glicopeptidice strâns înrudite produse de actinomicetul Actinoplanes teichomyceticus.239,240 Factorii teicoplaninei diferă numai în grupa acil din cea mai nordică dintre cele două glucozamine, legate glicozidic de peptida aciclidiană. Un alt zahăr, D-manoza, este comun tuturor teicoplaninelor. Structurile factorilor teicoplaninei au fost determinate independent printr-o combinaţie de degradare chimică241 şi metode spectroscopice242,243 în trei grupuri diferite în 1984.

Complexul de teicoplanină este similar cu vancomicina din punct de vedere structural şi microbiologic, dar are proprietăţi fizice unice care contribuie la unele avantaje potenţial utile.244 În timp ce păstrează o solubilitate excelentă în apă, teicoplanina are o solubilitate în lipide semnificativ mai mare decât vancomicina. Astfel, teicoplanina este distribuită rapid în ţesuturi şi pătrunde bine în fagocite. Complexul are un timp de înjumătăţire prin eliminare lung, variind de la 40 la 70 de ore, rezultat dintr-o combinaţie de eliberare lentă a ţesuturilor şi o fracţiune mare de legare de proteine în plasmă (—90%). Spre deosebire de vancomicina, teicoplanina nu este iritante pentru ţesuturi şi poate fi administrată prin injecţie intramusculară sau intravenoasă. Datorită timpului său lung de înjumătăţire, teicoplanina poate fi administrată pe o schemă de dozare o dată pe zi. Teicoplanina administrată oral nu este absorbită semnificativ şi se recuperează 40% nemodificată în fecale.

Teicoplanina prezintă o activitate antibacteriană excelentă împotriva organismelor Gram-pozitive, inclusiv stafilococi, streptococi, enterococi, Clostridium şi Corynebacterium spp., Propionibacterium acnes şi L. monocytogenes. Nu este activ împotriva organismelor Gram-

negative, inclusiv Neisseria şi Mycobacterium spp. Teicoplanina afectează sinteza peretelui celular bacterian prin complexarea cu dipeptida terminală D-alanina-D-alanina a peptidoglicanului, prevenind astfel reticulare într-un mod complet analog cu acțiunea vancomicinei.

În general, teicoplanina pare a fi mai puțin toxică decât vancomicina. Spre deosebire de vancomicina, nu provoacă eliberare de histamină după perfuzia intravenoasă. Aparent, teicoplanina are, de asemenea, un potențial mai mic de a provoca nefrotoxicitate decât vancomicina.

Bacitracină

Organismul din care Johnson şi colab.245 au produs bacitracină în 1945 este o tulpină de B. subtilis. Organismul a fost izolat din țesutul debridat dintr-o fractură compusă la Margaret Tracy, în vârstă de 7 ani, de unde şi numele de „bacitracină". Bacitracina este acum produsă din grupul licheniformis (B. subtilis). Ca şi tirotricina, primul antibiotic util obţinut din culturi bacteriene, bacitracina este un amestec complex de polipeptide. Până acum, cel puțin 10 polipeptide au fost izolate prin tehnici de distribuţie în contracurent: A, A1, B, C, D, E, F1, F2, F3 şi G. Produsul comercial cunoscut sub numele de bacitracină este un amestec de A, cu cantităţi mai mici de B, D, E şi F1-3.

Produsul oficial este o pudră de culoare albă până la pal, care este inodora sau aproape. În stare uscată, bacitracina este stabilă, dar se deteriorează rapid în soluţii apoase la temperatura camerei. Pentru că este higroscopic, trebuie păstrat în recipiente etanşe, de preferinţă la frigider. Stabilitatea soluţiilor apoase de bacitracină este afectată de pH şi temperatură. Soluţiile uşor acide sau neutre sunt stabile până la 1 an dacă sunt păstrate la o temperatură de 0 până la 5°C. Dacă pH-ul creşte peste 9, inactivarea are loc foarte rapid. Pentru cea mai mare stabilitate,

NH-CO

C6H5CH2-CH

CO

CH CH2CH2NH2

NH

NH

(H3C)2CHCH2—CH

CO

CH2CH2NH2 CH2CH2NH2

CH—NHCO—C—NH—CO—CH—NH—CO—CH—NH—CO6H2),

CO

CH3

i2)4 —chch2ch3

NH

CH2

CH2

CHOHCH3

H2NCH2CH2 CH

CO

NH

CO

NH

CH CHOHCH3

H2NCH2CH2—CH

NH

CO

Polimixină B1

pH-ul unei soluţii de bacitracină este cel mai bine ajustat la 4 până la 5 prin simpla adăugare de acid. Sărurile metalelor grele precipită bacitracina din soluţie, rezultând inactivarea. Acidul etilendiaminotetraacetic (EDTA) inactivează, de asemenea, bacitracina, ceea ce a condus la descoperirea că un ion divalent (adică, Zn2+) este necesar pentru activitate. Pe lângă faptul că este solubilă în apă, bacitracina este solubilă în alcooli cu greutate moleculară mică, dar insolubilă în mulţi alţi solvenţi organici, inclusiv acetonă, cloroform şi eter.

Principala activitate asupra chimiei bacitracinelor a fost îndreptată către bacitracina A, componenta în care se află cea mai mare parte a activităţii antibacteriene a bacitracinei brute. Structura prezentată în diagramă a fost propusă de Stoffel şi Craig246 şi ulterior confirmată de Ressler şi Kashelikar.247

Activitatea bacitracinei este măsurată în unităţi pe miligram. Potenţa pe miligram nu este mai mică de 40 de unităţi/mg, cu excepţia materialului preparat pentru utilizare parenterală, care are o potenţă de nu mai puţin de 50 de unităţi/mg. Este un antibiotic bactericid care este activ împotriva unei game largi de organisme Gram-pozitive, foarte puţine organisme Gram-negative şi a altora. Se crede că îşi exercită efectul bactericid prin inhibarea sintezei peretelui celular al mucopeptidelor. Acţiunea sa este sporită de zinc. Deşi bacitracina şi-a găsit cea mai largă utilizare în preparatele topice pentru infecţii locale, este destul de eficientă în mai multe infecţii sistemice şi locale atunci când este administrată parenteral. Nu este absorbit din tractul gastrointestinal; în consecinţă, administrarea orală este fără efect, cu excepţia tratamentului infecţiilor amibiene din canalul alimentar.

Sulfat de polimixină B

Polimixina (Aerosporin) a fost descoperită în 1947 aproape simultan în trei laboratoare separate din Statele Unite şi Marea Britanie.248-250 Aşa cum se întâmplă adesea atunci când descoperiri similare sunt făcute în laboratoare larg separate, diferenţe de nomenclatură, referindu-se atât la organismul care produce antibiotice, cât şi la antibioticul însuşi, au apărut în referinţele la polimixine. Deoarece organismele desemnate mai întâi ca Bacillus polymyxa şi B. aerosporus Greer s-au dovedit a fi specii identice, denumirea de B. polymyxa este folosită pentru a se referi la toate tulpinile care produc polipeptidele strâns înrudite numite polimixine. Alte organisme (de exemplu, vezi „Colistin" mai târziu) produc şi ele polimixine. Identificate până acum sunt polimixinele A, B1, B2, C, Di, D2, M, colistina A (polimixina E1), colistina B (polimixina E2), circulinele A şi B şi polipeptina. Structurile cunoscute ale acestui grup şi proprietăţile lor au fost revizuite de Vogler şi Studer.251

Dintre acestea, polimixina B ca sulfat este de obicei utilizată în medicină deoarece, atunci când este utilizată sistemic, provoacă mai puţine leziuni renale decât celelalte.

Sulfatul de polimixină B este o pulbere aproape inodoră, de culoare albă până la lustruită. Este liber solubil în apă şi uşor solubil în alcool. Soluţiile sale apoase sunt uşor acide sau aproape neutre (pH 5-7,5) şi, atunci când sunt refrigerate, stabile timp de cel puţin 6 luni. Soluţiile alcaline sunt instabile. Polimixina B s-a dovedit a fi un amestec de către Hausmann şi Craig252, care au folosit tehnici de distribuţie în contracurent pentru a obţine două fracţii care diferă ca structură doar printr-o singură componentă de acid gras. Polimixina B1 conţine acid (+)-6-metiloctan-1-oic (acid izopelargonic), un acid gras izolat din toate celelalte polimixine. Componenta B2 conţine un acid izooctanoic, C8H16O2, cu structură nedeterminată. Formula structurală a polimixinei B a fost dovedită prin sinteza de către Vogler et al.253

Sulfatul de polimixină B este util împotriva multor organisme Gramnegative. Utilizarea sa principală în medicină a fost în aplicaţii topice pentru infecţii locale în răni şi arsuri. Pentru o astfel de utilizare, se combină frecvent cu bacitracină, care este eficientă împotriva organismelor Gram-pozitive. Sulfatul de polimixină B este absorbit slab din tractul gastrointestinal; prin urmare, administrarea orală are valoare doar în tratamentul infecţiilor intestinale precum enterita pseudomonală sau infecţiile cauzate de Shigella spp. Poate fi administrat parenteral prin injecţie intramusculară sau intratecală pentru infecţii sistemice. Doza de polimixină este măsurată în unităţi. Un miligram conţine nu mai puţin de 6.000 de unităţi. Există o confuzie suplimentară cu privire la nomenclatura acestui antibiotic deoarece Koyama şi colab.254 au denumit iniţial produsul colimicină, iar acest nume este folosit în continuare. În special, a stat la baza variantelor utilizate ca nume de marcă, cum ar fi Coly-Mycin, Colomycin, Colimycin-E şi Colimicin-A.

Sulfat de colistină

În 1950, Koyama et al.254 au izolat un antibiotic din Aerobacillus colistinus (B. polymyxa var. colistinus) căruia i s-a dat numele de colistin (Coly-Mycin S). A fost folosit în Japonia şi în unele ţări europene de câţiva ani înainte de a fi disponibil pentru uz medicinal în Statele Unite. Este recomandat mai ales pentru tratamentul

NH-CO

II

(H3C)2CHCH2—CH CH—CH2CH2NH2

CO NH

II

NH CO CH2CH2NH2 CH2CH2NH2 CH3

(H3C)2CHCH2—CH CH—NHCO—CH—NH—CO—CH—NH—CO—CH—NH—CQ€H2)4
—CHCH2CH3

CO CH2 CHOHCH3

NH CH2

2

H2NCH2CH2 CH NH

CO CO

II

NH CH CHOHCH3

H2NCH2CH2 CH NH

CO Colistina A (polimixină E1)

infecţii refractare ale tractului urinar cauzate de organisme Gram-negative precum Aerobacter, Bordetella, Escherichia, Klebsiella, Pseudomonas, Salmonella şi Shigella spp.

Din punct de vedere chimic, colistina este o polipeptidă, raportată de Suzuki et al.255 a cărei componentă majoră este colistina A. Ei au propus structura prezentată mai jos pentru colistina A, care diferă de polimixina B doar prin substituirea D-leucinei cu D-fenilalanina ca unul dintre fragmentele de aminoacizi din porţiunea ciclică a structurii. Wilkinson şi Lowe256 au coroborat structura şi au arătat că colistina A este identică cu polimixina E1.

Au fost preparate două forme de colistina, sulfatul şi metansulfonatul, şi ambele forme sunt disponibile pentru utilizare în Statele Unite. Sulfatul este utilizat pentru a face o suspensie orală pediatrică; metansulfonatul este utilizat pentru a face o injecţie intramusculară. În stare uscată, sărurile sunt stabile, iar soluţiile lor apoase sunt relativ stabile la pH acid de la 2 la 6. Peste pH 6, soluţiile de săruri sunt mult mai puţin stabile.

Colistimetat de sodiu, steril

În colistina, cinci dintre grupările amino terminale ale fragmentului de acid a-aminobutiric pot fi uşor alchilate. În colistimetansulfonat de sodiu, colistimetansulfonat de pentasodiu, colistimetansulfonat de sodiu (Coly-Mycin M), radicalul metansulfonat este gruparea alchil ataşată şi o sare de sodiu poate fi făcută prin fiecare sulfonat. Acest lucru oferă un compus foarte solubil în apă care este foarte potrivit pentru injecţie. În formă injectabilă, se

administrează intramuscular şi este surprinzător de lipsit de reacţii toxice în comparaţie cu polimixina B. Colistimetatul de sodiu nu induce cu uşurinţă dezvoltarea tulpinilor rezistente de microorganisme şi nu există dovezi de rezistenţă încrucişată cu antibioticele comune cu spectru larg. Se utilizează pentru aceleaşi afecţiuni menţionate pentru colistina.

Gramicidină

Gramicidina se obţine din tirotricină, un amestec de polipeptide obţinute de obicei prin extracţia culturilor de B. brevis. Tirotricina a fost izolată în 1939 de Dubos257 într-o căutare planificată pentru a găsi un organism care creşte în sol care ar avea activitate antibiotică împotriva agenţilor patogeni umani. Cu o utilizare limitată în terapie acum, este de interes istoric ca primul din seria antibioticelor moderne. Tirotricina este o pulbere albă până la uşor gri sau alb maro, cu miros sau gust puţin sau deloc. Este practic insolubil în apă şi este solubil în alcool şi acizi diluaţi. Suspensiile pentru uz clinic pot fi preparate prin adăugarea unei soluţii alcoolice la cantităţi calculate de apă distilată sau soluţii saline izotonice.

Tirotricina este un amestec de două grupe de compuşi antibiotici, gramicidine şi tirocidine. Gramicidinele sunt componentele mai active ale tirotricinei, iar această fracţiune, care reprezintă 10% până la 20% din amestec, poate fi separată şi utilizată în preparate topice pentru efectul antibiotic. Au fost identificate cinci gramicidine, A2, A3, Bb B2 şi C. Structurile lor au fost propuse şi confirmate prin sinteză de către Sarges şi Witkop.230 Gramicidinele A diferă de gramicidinele B prin faptul că au un fragment triptofan substituit cu un fragment L-fenilalanină. În gramicidina C, un fragment de tirozină înlocuieşte un fragment de triptofan. În ambele perechi de gramicidin A şi B, singura diferenţă este aminoacidul situat la capătul lanţului, care are pe el gruparea formil neutră. Dacă acel aminoacid este valină, compusul este fie valină-gramicidină A, fie valine-gramicidină B. Dacă acel aminoacid este izoleucină, compusul este izoleucină-gramicidină, fie A sau B.

Tirocidina este un amestec de tirocidine A, B, C şi D, ale cărui structuri au fost determinate de Craig şi colab.258,259. Sinteza tirocidinei A a fost raportată de Ohno şi colab.260.

L-Val —► L-Om —► L-Leu —► X —L-Pro

Gramicidina acţionează ca un ionofor în membranele celulelor bacteriene pentru a provoca pierderea ionului de potasiu din celulă.261 Este bactericid.

Tirotricina şi gramicidina sunt eficiente în primul rând împotriva organismelor Gram-pozitive. Utilizarea lor este limitată la aplicaţiile locale. Tirotricina poate provoca liza eritrocitelor, ceea ce o face nepotrivită pentru tratamentul infecţiilor sistemice. Aplicaţiile sale ar trebui să evite contactul direct cu fluxul sanguin prin răni deschise sau abraziuni. În mod obişnuit, este sigur să utilizaţi tirotricina în troche pentru infecţii ale gâtului, deoarece nu este absorbită din tractul gastro-intestinal. Gramicidina este disponibilă în diferite preparate topice care conţin alte antibiotice, cum ar fi bacitracina şi neomicina.

0 ANTIBIOTICE NECLASIFICATE

Dintre multele sute de antibiotice care au fost evaluate pentru activitate, mai multe au câştigat o atenţie clinică semnificativă, dar nu se încadrează în niciuna dintre grupurile considerate anterior. Unele dintre acestea au activităţi destul de specifice împotriva unui spectru restrâns de microorganisme. Unii şi-au găsit un loc util în terapie ca înlocuitori pentru alte antibiotice la care s-a dezvoltat rezistenţă.

Cloramfenicol

Primul dintre antibioticele cu spectru larg utilizate pe scară largă, cloramfenicolul (Chloromycetin, Amphicol) a fost izolat de Ehrlich şi colab.262 în 1947. L-au obţinut de la Streptomyces venezuelae, un organism găsit într-o probă de sol colectată în Venezuela. De atunci, cloramfenicolul a fost izolat ca produs al mai multor organisme găsite în probe de sol din locuri larg separate. Mai important, structura sa chimică a fost stabilită rapid, iar în 1949, Controulis et al.263 au raportat sinteza acesteia. Aceasta a deschis calea producţiei comerciale de cloramfenicol pe o cale total sintetică. A fost primul şi încă este singurul antibiotic important din punct de vedere terapeutic care a fost astfel produs în competiţie cu procesele microbiologice. Au fost dezvoltate diverse procedee sintetice pentru cloramfenicol. Procesul comercial utilizat în general începe cu p-nitroacetofenona.264

Cloramfenicolul este un compus alb, cristalin, care este foarte stabil. Este foarte solubil în alcool şi alţi solvenţi organici polari, dar doar uşor solubil în apă. Nu are miros, dar are un gust foarte amar.

Cloramfenicolul posedă doi atomi de carbon chirali în lanţul de acilamidopropandiol. Activitatea biologică rezidă aproape exclusiv în izomerul D-treo; izomerii L-treo şi D- şi L-eritro sunt practic inactivi.

Cloramfenicolul este foarte stabil în stare vrac şi în forme de dozare solide. În soluţie, totuşi, suferă încet diferite reacţii hidrolitice şi induse de lumină.265 Vitezele acestor reacţii depind de pH, căldură şi lumină. Reacţiile hidrolitice includ hidroliza generală catalizată de acid-bază a amidei pentru a da 1-(p-nitrofenil)-2-amino-propan-1,3-diol şi acid dicloracetic şi hidroliza alcalină (peste pH 7) a grupărilor "-clor pentru a forma derivatul a,"-dihidroxi corespunzător.

Metabolismul cloramfenicolului a fost investigat amănunţit.266 Calea principală implică formarea 3-O-glucuronidei. Reacţiile minore includ reducerea grupării p-nitro la amină aromatică, hidroliza amidei şi hidroliza grupării «-cloracetamido, urmată de reducerea pentru a da derivatul «-hidroxiacetil corespunzător.

Tulpinile anumitor specii bacteriene sunt rezistente la cloramfenicol în virtutea capacităţii de a produce cloramfenicol acetiltransferaza, o enzimă care acetilează grupările hidroxi din

poziţiile 1 şi 3. Atât metaboliţii 3-acetoxi cât şi 1,3-diacetoxi sunt lipsiţi de activitate antibacteriană.

Numeroşi analogi structurali ai cloramfenicolului au fost sintetizaţi pentru a oferi o bază pentru corelarea structurii cu acţiunea antibiotică. Se pare că gruparea p-nitrofenil poate fi înlocuită cu alte structuri arii fără pierderi apreciabile de activitate. Substituţia pe ciclul fenil cu mai multe tipuri diferite de grupări pentru gruparea nitro, o structură foarte neobişnuită în produsele biologice, nu scade foarte mult activitatea. Toţi astfel de compuşi încă testaţi sunt mai puţin activi decât cloramfenicolul. Ca parte a unui studiu QSAR, Hansch et al.267 au raportat că derivatul 2-NHCOCF3 este de 1,7 ori mai activ decât cloramfenicolul împotriva E. coli. Modificarea lanţului lateral arată că acesta posedă o specificitate ridicată în structură pentru acţiunea antibiotică. Conversia grupării alcoolului de pe C-1 al lanţului lateral într-o grupare ceto determină o pierdere apreciabilă a activităţii. Relaţia dintre structura cloramfenicolului şi activitatea sa antibiotică nu va fi văzută clar până când nu se cunoaşte modul de acţiune al acestui compus. Brock268 raportează cantitatea mare de cercetări care au fost dedicate acestei probleme. Cloramfenicolul îşi exercită acţiunea bacteriostatică printr-o inhibare puternică a sintezei proteinelor. Detaliile unei astfel de inhibiţii sunt încă nedeterminate, iar punctul exact de acţiune nu este cunoscut. Un proces care se află între ataşarea aminoacizilor la ARNs şi formarea finală a proteinei pare să fie implicat.

Activitatea cu spectru larg a cloramfenicolului şi eficacitatea sa singulară în tratamentul unor infecţii care nu pot fi tratate cu alte medicamente l-au făcut un antibiotic extrem de popular. Din păcate, cazurile de discrazie sanguină grave şi alte reacţii toxice au rezultat din utilizarea promiscuă şi pe scară largă a cloramfenicolului în trecut. Din cauza acestor reacţii, se recomandă să nu fie utilizat în tratamentul infecţiilor pentru care alte antibiotice sunt la fel de eficiente şi mai puţin periculoase. Când este utilizat în mod corespunzător, cu o observare atentă pentru reacţii nefavorabile, cloramfenicolul oferă unele dintre cele mai bune terapii pentru tratamentul infecţiilor grave.269

Cloramfenicolul este recomandat în special pentru tratamentul infecţiilor grave cauzate de tulpini de bacterii Grampozitive şi Gram negative care au dezvoltat rezistenţă la penicilină G şi ampicilină, cum ar fi H. influenzae, Salmonella typhi, S. pneumoniae, B. fragilis şi N. meningitidis. Datorită pătrunderii sale în sistemul nervos central, cloramfenicolul este o terapie alternativă deosebit de importantă pentru meningită. Nu este recomandat pentru tratamentul infecţiilor tractului urinar deoarece 5% până la 10% din forma neconjugată este excretată prin urină. Cloramfenicolul este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul infecţiilor rickettsiale, cum ar fi febra petală a Munţilor Stâncoşi.

Deoarece este amar, acest antibiotic se administrează pe cale orală fie în capsule, fie sub formă de ester palmitat. Palmitatul de cloramfenicol este insolubil în apă şi poate fi suspendat în vehicule apoase pentru formele de dozare lichide. Esterul se formează prin reacţie cu gruparea hidroxil pe C3. În tractul digestiv, se hidrolizează lent la antibioticul activ. Cloramfenicolul se administrează parenteral sub formă de suspensie apoasă de cristale foarte fine sau ca soluţie de sare de sodiu a esterului succinat al cloramfenicolului.

Succinat de sodiu de cloramfenicol steril a fost folosit pentru a prepara soluţii apoase pentru injectare intravenoasă.

Palmitat de cloramfenicol

Palmitatul de cloramfenicol este esterul acidului palmitic al cloramfenicolului. Este un promedicament fără gust de cloramfenicol destinat uzului pediatric. Esterul trebuie să se hidrolizeze in vivo după absorbţia orală pentru a furniza forma activă. Nivelurile serice neregulate au fost asociate cu formulările timpurii ale palmitatului, dar producătorul susţine că biodisponibilitatea preparatului actual este comparabilă cu cea a cloramfenicolului însuşi.

Succinat de cloramfenicol de sodiu

Sucinatul de sodiu de cloramfenicol este sarea de sodiu solubilă în apă a esterului hemisuccinat al cloramfenicolului. Din cauza solubilităţii scăzute a cloramfenicolului, succinatul de sodiu este preferat pentru administrare intravenoasă. Disponibilitatea cloramfenicolului din ester după administrarea intravenoasă este estimată la 70% până la 75%; restul este excretat neschimbat.269,270 Disponibilitatea slabă a formei active din ester după injectarea intramusculară împiedică atingerea nivelurilor plasmatice eficiente ale antibioticului pe această cale. Cloramfenicolul administrat oral sau esterul său palmitat oferă de fapt niveluri plasmatice mai mari de antibiotic activ decât succinatul de sodiu de cloramfenicol administrat intravenos.270,271 Cu toate acestea, concentraţiile eficiente sunt atinse pe oricare dintre căi.

Novobiocin de sodiu

În căutarea de noi antibiotice, trei grupuri de cercetare diferite au izolat independent novobiocina, streptonivicina (Albamycin) din Streptomyces spp. A fost raportat pentru prima dată în 1955 ca produs de S. spheroides şi S. niveus. În prezent, este produs din culturi ale ambelor specii. Până să se constate identitatea comună a produselor obţinute de diferitele grupuri de cercetare, denumirea acestui compus a fost confuză. Identitatea sa chimică a fost stabilită ca 7-[4-(carbamoiloxi)tetrahidro-3-hidroxi-5-metoxi-6,6-di-metilpiran-2-iloxil-4-hidroxi-3-[4-hidroxi-3-(3-metil- 2-butenil)benzamido]-8-metil şi Hocumarine şi Shuema et al. confirmat de Spencer et al.274,275 Din punct de vedere chimic, novobiocina are o structură unică printre antibiotice, deşi, la fel ca multe altele, posedă o porţiune de zahăr glicozidic. Zahărul din novobiocină, lipsit de esterul său de carbamat, a fost denumit noviose şi este o aldoză cu configuraţia L-lixozei. Porţiunea aglicon a fost denumită acid novobiocic.

Novobiocina este un compus galben pal, oarecum fotosensibil, care cristalizează în două forme identice din punct de vedere chimic, cu puncte de topire diferite (polimorfe). Este solubil în metanol, etanol şi acetonă, dar este destul de insolubil în solvenţi mai puţin polari. Solubilitatea sa în apă este afectată de pH. Este uşor solubil în soluţii bazice, în care se deteriorează şi este precipitat din soluţii acide. Se comportă ca un diacid, formând două serii de săruri.

Gruparea hidroxil enolică de pe porţiunea cumarină se comportă ca un acid destul de puternic (pKa 4,3) şi este grupul prin care se formează sărurile de sodiu şi calciu disponibile comercial. Gruparea -OH fenolică de pe porţiunea benzamido se comportă, de asemenea, ca un acid, dar este mai slabă decât prima, cu un pKa de 9,1. S-au preparat săruri disodice ale novobiocinei. Sarea de sodiu este stabilă în aer uscat, dar îşi pierde activitatea în prezenţa umidităţii. Sarea de calciu este destul de insolubilă în apă şi este folosită pentru a face suspensii orale apoase. Datorită caracteristicilor sale acide, novobiocina se combină pentru a forma complexe de sare cu antibioticele de bază. Unele dintre aceste săruri au fost investigate pentru efectul antibiotic combinat, dar niciuna nu a fost introdusă pe piaţă, deoarece nu oferă niciun avantaj.

Acţiunea novobiocinei este în mare măsură bacteriostatică. Modul său de acţiune nu este cunoscut cu certitudine, deşi inhibă sinteza proteinelor bacteriene şi a acidului nucleic. Studiile indică faptul că novobiocina şi antibioticele înrudite care conţin cumarină se leagă de subunitatea ADN-girazei şi posibil interferează cu supraînfăşurarea ADN-ului276 şi cu transducţia energiei în bacterii.277 Eficacitatea novobiocinei se limitează în mare parte la bacteriile Gram-pozitive şi la câteva tulpini de P. vulgaris. Activitatea sa scăzută împotriva bacteriilor Gram-negative se datorează, aparent, pătrunderii celulare slabe.

Deşi se raportează că rezistenţa încrucişată la alte antibiotice nu se dezvoltă cu novobiocină, sunt cunoscute tulpini rezistente de S. aureus. În consecinţă, utilizarea medicală a novobiocinei este rezervată pentru tratamentul infecţiilor stafilococice rezistente la alte antibiotice şi sulfe şi pentru pacienţii alergici la aceste medicamente. Un alt neajuns care limitează utilitatea novobiocinei este frecvenţa relativ mare a reacţiilor adverse, cum ar fi urticaria, erupţiile alergice, hepatotoxicitatea şi discraziile sanguine.

Mupirocină

Mupirocina (acid pseudomonic A, Bactroban) este componenta majoră a unei familii de antibiotice înrudite structural, acizii pseudomonici de la A la D, produşi prin fermentaţia submersă a Pseudomonas fluorescens. Deşi proprietăţile antimicrobiene ale P. fluorescens au fost înregistrate încă din 1887, abia în 1971 Fuller şi colab.278 au identificat metaboliţii responsabili pentru această activitate. Structura metabolitului major şi cel mai puternic, acidul pseudomonic A (care reprezintă 90%-95% din fracţia activă din P. fluorescens), a fost ulterior confirmată prin sinteză chimică279 a fi esterul acidului 9-hidroxinonanoic al acidului monic.

Utilizarea mupirocinei este limitată la aplicaţii externe.280 Administrarea sistemică a antibioticului are ca rezultat hidroliza rapidă de către esteraze la acid monic, care este inactiv in vivo din cauza incapacităţii sale de a pătrunde bacteriile. Mupirocina a fost utilizată pentru tratamentul topic al impetigo, eczemei şi foliculitei infectate secundar cu bacterii sensibile, în special stafilococi şi streptococi jB-hemolitici. Spectrul de activitate antibacteriană a mupirocinei este limitat la cocii Gram-pozitivi şi Gramnegativi, incluzând stafilococi, streptococi, Neisseria spp. şi M. catarrhalis. Activitatea antibioticului împotriva majorităţii bacililor Gram-negativi şi Gram-pozitivi este în general slabă, cu excepţia H. influenzae. Nu este eficient împotriva enterococilor sau bacteriilor anaerobe.

Mupirocina interferează cu sinteza ARN şi sinteza proteinelor în bacteriile susceptibile.281,282 Se leagă în mod specific şi reversibil de isoleucil tARN sintaza bacteriană pentru a preveni încorporarea izoleucinei în proteinele bacteriene.282 Rezistenţa la mupirocină de nivel înalt, mediată de plasmide la S. aureus, nu a fost atribuită elaborării bi-ARNt modificate şi nu au fost modificate. mupirocină.283 Rezistenţa inerentă a bacililor este probabil din cauza pătrunderii celulare slabe a antibioticului.284

Mupirocina este furnizată într-un unguent miscibil cu apă care conţine 2% antibiotic în polietilen glicoli 400 şi 3350.

Quinupristin/Dalfopristin

Quinupristin/dalfopristin (Synercid) este o combinaţie de streptogramină B quinupristin cu streptogramină A dalfopristin într-un raport de 30:70.

Ambii aceşti compuşi sunt derivaţi semisintetici ai două pristinamicine naturale produse în fermentaţiile Streptomyces pristinaspiralis. Quinupristin şi dalfopristin sunt derivaţi solubilizaţi ai pristinamicinei Ia şi, respectiv, ai pristinamicinei IIa şi, prin urmare, sunt adecvaţi numai pentru administrare intravenoasă.

Spectrul de activitate al quinupristinului/dalfopristinului este în mare măsură împotriva bacteriilor Gram-pozitive. Combinaţia este activă împotriva coci Gram-pozitivi, inclusiv S. pneumoniae, streptococi ^-hemolitici şi ^-hemolitici, Enterococcus faecium şi stafilococi coagulazo-pozitivi şi coagulazo-negativi. Combinaţia este în mare parte inactivă împotriva organismelor Gram-negative, deşi M. catarrhalis şi Neisseria spp. sunt susceptibile. Combinaţia este bactericidă împotriva streptococilor şi multor stafilococi, dar bacteriostatică împotriva E. faecium.

Quinupristin şi dalfopristin sunt inhibitori ai sintezei proteinelor care se leagă de subunitatea ribozomală 50S. Quinupristin, o streptogramină de tip B, se leagă în acelaşi loc cu macrolidele şi are un efect similar, ducând la inhibarea alungirii polipeptidelor şi la încetarea timpurie a sintezei proteinelor. Dalfopristinul se leagă de un loc apropiat de cel al quinupristinului. Legarea dalfopristinului are ca rezultat o modificare conformaţională a subunităţii ribozomale 50S, sporind sinergic legarea quinupristinului la locul său ţintă. La

majoritatea speciilor bacteriene, legarea cooperantă și sinergică a acestor doi compuși la ribozom este bactericidă.

Synercid trebuie rezervat pentru tratamentul infecțiilor grave cauzate de organisme Gram-pozitive multirezistente, cum ar fi E. faecium rezistent la vancomicină.

Dalfopristin

Pristinamicină 1A

Linezolid

Linezolid (Zyvox) este un agent antibacterian de tip oxazolidindionă care inhibă sinteza proteinelor bacteriene. Acţionează în stadiul incipient al translaţiei, prevenind formarea unui complex funcţional de iniţiere. Linezolid se leagă de subunităţile ribozomale 30S şi 70S şi previne complexele de iniţiere care implică aceste subunităţi. Datele colective sugerează că oxazolidindionele îşi împart interacţiunea ribozomală între cele două subunităţi. Formarea timpurii a tRNAfMet-mRNA-70S sau 30S este prevenită. Linezolid este un agent sintetic mai nou şi, prin urmare, nu a fost observată rezistenţa încrucişată între agentul antibacterian şi alţi inhibitori ai sintezei proteinelor bacteriene.

Linezolid posedă un spectru larg de activitate împotriva organismelor Gram-pozitive, inclusiv MRSA, pneumococi rezistenţi la penicilină şi Enterococcus faecalis şi E. faecium rezistenti la vancomicină. Anaerobi precum Clostridium, Peptostreptococcus şi Prevotella spp. sunt sensibili la linezolid.

Linezolid este un agent bacteriostatic împotriva majorităţii organismelor susceptibile, dar prezintă activitate bactericidă împotriva unor tulpini de pneumococi, B. fragilis şi Clostridium perfringens.

Indicaţiile pentru linezolid sunt pentru infecţii complicate şi necomplicate ale pielii şi ale ţesuturilor moi, pneumonie dobândită în comunitate şi în spital şi infecţii grampozitive rezistente la medicamente.

Fosfomicină trometamina

Fosfomicină trometamina (Monurol) este un derivat epoxid al acidului fosfonic care a fost iniţial izolat din fermentaţiile Streptomyces spp. Structura medicamentului este prezentată în continuare. Fabricarea sării de trometamina a extins foarte mult utilitatea terapeutică a

acestui antibacterian deoarece solubilitatea în apă a crescut suficient pentru a permite administrarea orală.

k ° r

- P" h2n K

Hn' "OH) OH HO HO

Fosfomicina este un antibacterian bactericid cu spectru larg care inhibă creşterea E. coli, S. aureus şi Serratia, Klebsiella, Citrobacter, Enterococcus şi Enterobacter spp. la o concentraţie mai mică de 64 mg/L. În prezent, fosfomicina este recomandată ca terapie cu doză unică pentru infecţiile necomplicate ale tractului urinar. Are o eficacitate in vitro similară cu cea a norfloxacinei şi trimetoprim-sulfametoxazolului.

Fosfomicina inactivează covalent prima enzimă din calea de biosinteză a peretelui celular bacterian, UDP-N-acetilglucozamină enolpiruvil transferaza (MurA) prin alchilarea reziduului de cisteină-115. Reacţia de inactivare are loc prin deschiderea nucleofilă a inelului epoxid. Rezistenţa la fosfomicină poate apărea prin mutaţii cromozomiale care au ca rezultat o absorbţie redusă sau o afinitate redusă a MurA pentru inhibitor. Mecanismele de rezistenţă mediate de plasmide implică bioinactivarea conjugativă a antibioticului cu glutation. Frecvenţa mutanţilor rezistenţi în studiile in vitro a fost scăzută şi pare să existe o rezistenţă încrucişată mică între fosfomicină şi alte antibacteriene.

O ANTIBIOTICE MAI NOI

Tigeciclina

Tigeciclina (Tygacil) este un antibiotic intravenos de primă clasă (o glicilciclină) care a fost conceput pentru a evita multe mecanisme importante de rezistenţă bacteriană. Nu este afectat de mecanismele de rezistenţă, cum ar fi protecţia ribozomală, pompele de eflux, modificările locului ţintă, jB-lactamazele sau mutaţiile ADN-girazei. Tigeciclina se leagă de subunitatea ribozomală 30S şi blochează sinteza peptidelor. Glicilciclinele se leagă de ribozom cu o afinitate de cinci ori mai mare decât tetraciclinele comune. Tigeciclina posedă, de asemenea, un nou mecanism de acţiune, interferând cu mecanismul proteinelor de protecţie ribozomale. Tigeciclina, spre deosebire de tetraciclinele obişnuite, nu este expulzată din celula bacteriană prin procesele de pompare a efluxului.

Tigeciclina este recomandată pentru tratamentul infecţiilor complicate ale pielii şi structurii pielii cauzate de E. coli, E. faecalis (izolate sensibile la vancomicină), S. aureus (izolate sensibile la meticilină şi rezistente la meticilină),

S. pyogenes şi B. fragilis, printre altele. Tigeciclina este, de asemenea, indicată pentru infecţii intra-abdominale complicate cauzate de tulpini de Clostridium, Enterobacter, Klebsiella şi Bacteroides. Pentru a reduce dezvoltarea rezistenţei la tigeciclină, se recomandă

ca acest antibiotic să fie utilizat numai pentru acele infecţii cauzate de bacterii susceptibile dovedite.

Glicilciclinele sunt similare structural cu tetraciclinele şi par să aibă efecte adverse similare. Acestea pot include fotosensibilitate, pancreatită şi pseudotumor cerebral. Au fost raportate greaţă şi vărsături.

Aztreonam

Azactam (aztreonam pentru injectare, intravenos sau intramascular) conţine ingredientul activ aztreonam, care este un membru al clasei de antibiotice monobactam. Un adevărat antibiotic, aztreonam a fost iniţial izolat din culturi ale bacteriei Chromobacterium violaceum. Acum, antibioticul este preparat prin sinteză totală. Monobactamii posedă un nucleu jB-lactamic monociclic unic şi sunt structural diferit de alte jB-lactame precum penicilinele, cefalosporinele, carbapenemele şi cefamicinele. Aranjamentul jB-lactamic al aztreonamului este unic, având o funcţionalitate acid N-sulfonic. Acest grup activează inelul jB-lactamic spre atac. Porţiunea aminotiazolil oximă a lanţului lateral (poziţie 3) şi gruparea 4-metil specifică spectrul antibacterian şi rezistenţa la ^-lactamaze.

Mecanismul de acţiune al aztreonamului este în esenţă identic cu cel al altor antibiotice jB-lactamice. Acţiunea aztreonamului este inhibarea biosintezei peretelui celular, rezultată dintr-o afinitate ridicată a antibioticului pentru proteina 3 de legare a penicilinei (PBP-3). Spre deosebire de alte antibiotice jB-lactamice, aztreonamul nu induce sinteza bacteriană a /3-lactamazelor. Structura aztreonamului conferă rezistenţă la hidroliză de către penicilinaze şi cefalosporinaze sintetizate de majoritatea agenţilor patogeni Gramnegativi şi Gram-pozitivi. Datorită acestor proprietăţi, aztreonamul este de obicei activ împotriva microorganismelor aerobe Gram negative care rezistă antibioticelor hidrolizate de jB-lactamaze. Aztreonam este activ împotriva tulpinilor care sunt multirezistente la antibiotice, cum ar fi cefalosporine, peniciline şi aminoglicozide. Activitatea antibacteriană este menţinută într-un interval larg de pH (6-8) in vitro, precum şi în prezenţa serului uman şi în condiţii anaerobe.

Aztreonam pentru injecţie este indicat pentru tratamentul infecţiilor cauzate de microorganisme Gram-negative sensibile, cum ar fi infecţii ale tractului urinar (complicate şi necomplicate), inclusiv pielonefrita şi cistita (iniţială şi recurentă) cauzate de E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis, P. aeruginosa, E., clorocatocacter, E. şi S. marcescens. Aztreonam este, de asemenea, indicat pentru infecţiile tractului respirator inferior, inclusiv pneumonia şi bronşita cauzate de E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa, H. influenzae, P. mirabilis, S.

marcescens şi specii de Enterobacter. Aztreonam este, de asemenea, indicat pentru septicemia cauzată de E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa, P. mirabilis, S. marcescens şi Enterobacter spp. Alte infecţii care răspund la aztreonam includ infecţii ale pielii şi ale structurii pielii, inclusiv cele asociate cu răni postoperatorii şi ulcere şi arsuri. Acestea pot fi cauzate de E. coli, P. mirabilis, S. marcescens, specii de Enterobacter, P. aeruginosa, K. pneumoniae şi specii de Citrobacter. Infecţii intra-abdominale, inclusiv peritonita cauzată de E. coli, specii Klebsiella incluzând K. pneumoniae, specii Enterobacter inclusiv E. cloacae, P. aeruginosa, specii Citrobacter inclusiv C. freundii şi specii Serratia incluzând S. marcescens. Unele infecţii ginecologice, inclusiv endometrita şi celulita pelviană cauzate de E. coli, K. pneumoniae, specii de Enterobacter inclusiv E. cloacae şi P. mirabilis răspund, de asemenea, la aztreonam.

Ertapenem

Ertapenem (Invanz, pentru injecţie) este un 1-^-metil carbapenem sintetic care este înrudit structural cu antibioticele jB-lactamice, în special grupul tienamicinei. Mecanismul său de acţiune este acelaşi cu cel al altor antibiotice ^-lactamice. Structura rezistă la ^-lactamaze şi dehidropeptidaze.

Ertapenem este indicat pentru tratamentul infecţiilor moderate până la severe cauzate de tulpini sensibile care provoacă infecţii intra-abdominale complicate, cum ar fi Escherichia, Clostridium, Peptostreptococcus şi Bacteroides. Antibioticul este, de asemenea, indicat pentru infecţii complicate ale pielii şi structurii pielii, inclusiv infecţiile piciorului diabetic (fără osteomielita). Tulpinile tratabile includ Staphylococcus (MSSA), Streptococcus, Escherichia, Klebsiella, Proteus şi Bacteroides. Ertapenemul este, de asemenea, indicat pentru pneumonia dobândită în comunitate cauzată de S. pneumoniae, Haemophilus infljuenzae şi M. catarrhalis. Infecţiile complicate ale tractului urinar şi infecţiile pelvine acute completează indicaţiile pentru ertapenem.

Telitromicină

Telitromicina (Ketek) este o macrolidă biodisponibilă oral. Antibioticul este semisintetic. Telitromicina este clasificată ca o cetolidă şi diferă chimic de grupul macrolidelor antibacteriene prin lipsa al-cladinozei în poziţia 3 a inelului eritrolidei A, rezultând o funcţie 3-ceto. În plus, este caracterizat prin inele imidazolil şi piridil lipite la nucleul macrolidei printr-un lanţ butilic. Mecanismul de acţiune al telitromicinei este acelaşi cu cel al clasei macrolidelor.

Telitromicina determină o blocare a sintezei proteinelor prin legarea la domeniile II şi V ale ARNr 23S ale subunităţii ribozomale 50S. Deoarece telitromicina se leagă la domeniul II, activitatea împotriva cocilor Gram-pozitivi este reţinută în prezenţa rezistenţei mediate de metilaze care modifică locul de legare a domeniului V. De asemenea, se crede că antibioticul

inhibă asamblarea ribozomilor. Rezistenţa la telitromicină apare din cauza mutaţiilor riboproteinei.

Telitromicina este activă împotriva microorganismelor aerobe Gram pozitive, cum ar fi S. pneumoniae (inclusiv izolate multirezistente), organismelor aerobe Gram negative precum H. influenzae şi M. catarrhalis şi M. pneumoniae. Ketek este recomandat pentru utilizare la pacienţii cu vârsta de 18 ani sau peste.

Telitromicina este metabolizată de citocromul P450. Prin urmare, posedă mai multe interacţiuni medicament-medicament datorită capacităţii sale de a interacţiona cu diferite izoforme P450. Inhibitorii CYP3A4, cum ar fi itraconazolul, au determinat creşterea Cmax a telitromicinei cu 22% şi a aria de sub curbă (ASC) cu 54%. Ketoconazolul şi sucul de grapefruit au demonstrat modele similare. Substraturile CYP3A4, cum ar fi cisaprida, au determinat o creştere dramatică a concentraţiei plasmatice a intelitromicinei. Simvastatina şi midazolamul au demonstrat, de asemenea, creşteri ale ASC atunci când a fost adăugată telitromicină. Substraturile CYP2D6 nu au arătat niciun efect asupra cineticii medicamentului atunci când au fost administrate cu telitromicină. Alte interacţiuni medicamentoase cu telitromicină includ digoxina (nivelurile plasmatice maxime şi minime au crescut cu 73% şi, respectiv, 21%), teofilina (16% şi, respectiv, 17% la Cmax şi, respectiv, ASC la starea de echilibru) şi unele contraceptive orale.

Unele direcţii în antibiotice

DESCOPERIRE

Având în vedere dezvoltarea rapidă a rezistenţei multiple la antibioticele aflate în prezent în armamentul nostru, cercetarea în noi agenţi este crucială. Bacteriile multirezistente au devenit o criză majoră de sănătate publică deoarece antibioticele existente nu mai sunt eficiente în multe cazuri. Antibioticele precum vancomicina, care au fost în mod tradiţional medicamente de ultimă instanţă, devin prima linie de tratament a infecţiilor rezistente. Din păcate, în ultima perioadă au fost raportate foarte puţine antibiotice noi, iar dezvoltarea de noi compuşi de către industria farmaceutică a fost lentă. Unii consideră că motivul pentru această situaţie este că industria este mai preocupată de dezvoltarea medicamentelor pentru uz cronic la pacienţi, în loc de agenţi precum antibioticele care sunt utilizate în mod acut. Situaţia poate să se îmbunătăţească. Asociaţia de Cercetare şi Producţie Farmaceutică raportează că în 2008, există aproximativ 80 de antibiotice şi agenţi antibacterieni noi în diferite stadii de dezvoltare (nu a fost specificat câţi dintre aceşti 80 de agenţi sunt de fapt antibiotice). Este sigur să presupunem că screening-ul în natură pentru antibiotice noi este în curs. Din păcate, mulţi agenţi care sunt izolaţi din natură sunt compuşi care sunt mecanic la fel cu antibioticele de pe piaţă în prezent.

Este esenţial să descoperiţi antibiotice care acţionează prin perturbarea unei ţinte noi. O poveste de succes se găseşte în cercetările oamenilor de ştiinţă de la Merck, care au efectuat screening-uri de mare capacitate ale metaboliţilor specializaţi împotriva FabF, o enzimă care este implicată în biosinteza bacteriilor acizilor graşi. Aceste screening-uri au condus la

descoperirea unui nou antibiotic care loveşte o nouă ţintă, platensimicina, Izolată din culturile de Streptomyces platensis, platensimycin285,286 reprezintă o nouă clasă structurală de antibiotice cu activitate cu spectru larg foarte puternic împotriva bacteriilor Gram-pozitive. Este interesant că până în prezent nu a fost observată nicio rezistenţă încrucişată. Această caracteristică se datorează, probabil, mecanismului unic de acţiune al platensimicinei.

Platensimicina

În natură există două tipuri distincte de căi de biosinteză a acizilor graşi. Tipul 1 este denumit sistem asociat, în timp ce tipul 2 este denumit sistem disociat. Sistemele asociate se găsesc în organismele superioare. Acestea sunt compuse dintr-o proteină multidomeniu mare care este capabilă să catalizeze toate etapele biosintezei acizilor graşi. Sistemele disociate se găsesc în plante şi bacterii. În aceste sisteme, un set de enzime discrete catalizează fiecare un singur pas în calea de biosinteză, prin urmare, biosinteza de tip 2 reprezintă o ţintă bună pentru antibiotice noi. În plus, două enzime ale căii disociate, FabH şi FabF/B, sunt bine conservate în multe tulpini bacteriene. Acest fapt merge mână în mână cu activitatea cu spectru larg.

In vitro, platensimicina se compară favorabil cu linezolid. Nu a fost observată rezistenţă încrucişată la MRSA, S. aureus intermediar vancomicină şi enterococi rezistenţi la vancomicină. Un mecanism de eflux întârzie pentru a împiedica activitatea platensimicinei în bacteriile Gram-negative.

Sinteza totală a platensimicinei a fost raportată287 şi a fost sintetizat şi un congener, carbaplatensimycin288. Activitatea carbaplatensimicinei este similară cu cea a platensimicinei părinte.

Este sigur să presupunem că, dacă se doreşte să aibă succes împotriva bacteriilor multi-rezistente la medicamente care se dezvoltă rapid, vor trebui găsite noi ţinte. Povestea cu platensimicina este doar primul caz de dezvoltare a acestui tip de antibiotice.

Comparaţi şi contrastaţi mecanismele de acţiune ale tetraciclinelor şi macrolidelor.

Daţi definiţia corectă a unui „antibiotic”.

Penicilinele şi aminoglicozidele pot fi utilizate sinergic? Dacă da, cum?

Ce sunt „PBP”-urile? Cum funcţionează ele în mecanismul de acţiune al penicilinelor?

Ce este un aglicon?

Cum diferă spectinomicina de celelalte antibiotice aminoglicozide?

Ce gen bacterian sintetizează majoritatea antibioticelor utilizate clinic?

Ce sunt bacteriile multirezistente? De ce sunt preocupaţi de medicină?

Care este mecanismul unic de acţiune al platensimicinei?

De ce spunem că cefalosporinele posedă „rezistenţă intrinsecă la jB-lactamaze”?

REFERINȚE

Fleming, A.: Fr. J. Exp. Pathol. 10:226, 1929.

Vuillemin, P.: Conf. univ. pr. Avance Sc.: 2:525, 1889.

Waksman, SA: Science 110:27, 1949.

Benedict, RG şi Langlykke, AF: Annu. Rev. Microbiol. 1:193, 1947.

Baron, AL: Manual de antibiotice. New York, Reinhold, 1950, p. 5.

Lancini, G., Parenti, F. şi Gallo, GG: Antibiotice: O abordare interdisciplinară, ed. a 3-a. New York, Plenum Press, 1995, p. 1.

Yocum, RR, şi colab.: J. Biol. Chim. 255:3977, 1980.

Waxman, DJ şi Strominger, JL: Annu. Rev. Pharmacol. 52:825, 1983.

Spratt, BG: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 72:2999, 1975.

Spratt, BG: Eur. J. Biochim. 72:341, 1977.

Tomasz, A.: Annu. Rev. Microbiol. 33:113, 1979.

Spratt, BG, and Pardee AB: Nature 254:516, 1975.

Suzuki, H., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 75:664, 1978.

Clarke, HT, şi colab.: The Chemistry of Penicillin. Princeton, NJ, Princeton University Press, 1949, p. 454.

Sheehan, JC, şi Henery-Logan, KR: J. Am. Chim. Soc. 81:3089, 1959.

Batchelor, FR, şi colab.: Nature 183:257, 1959.

Sheehan, JC, şi Ferris, JP: J. Am. Chim. Soc. 81:2912, 1959.

Hou, JP, şi Poole, JW: J. Pharm. Sci. 60:503, 1971.

Blaha, JM, şi colab.: J. Pharm. Sci. 65:1165, 1976.

Schwartz, MA: J. Pharm. Sci. 58:643, 1969.

Schwartz, MA şi Buckwalter, FH: J. Pharm. Sci. 51:1119, 1962.

Finholt, P., Jurgensen, G. şi Kristiansen, H.: J. Pharm. Sci. 54:387, 1965.

Segelman, AB şi Farnsworth, NR: J. Pharm. Sci. 59:725, 1970.

Sykes, RB, şi Matthew, M.: J. Antimicrob. Chemother. 2:115, 1976.

Bush, K., Jacoby, GA şi Medeiros, AA: Antimicrob. Agenti Chemother. 39:1211, 1995.

Ambler, RP: Phil. Trans. R. Soc. Lond. [B] 289:321, 1980.

Zimmerman, W. şi Rosselet, A.: Antimicrob. Agents Chemother.12:368, 1977.

Yoshimura, F. şi Nikaido, H.: Antimicrob. Agenti Chemother. 27:84, 1985.

Malouin, F. şi Bryan, LE: Antimicrob. Agenti Chemother. 30:1, 1986.

Dougherty, TJ, şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 18:730, 1980.

Hartman, B. şi Tomasz, A.: Antimicrob. Agenti Chemother. 19:726, 1981.

Brain, EG, şi colab.: J. Chem. Soc. 1445, 1962.

Stedman, RJ, şi colab.: J. Med. Chim. 7:251, 1964.

Nayler, JHC: Adv. Drug Res. 7:52, 1973.

Nikaido, H., Rosenberg, EY şi Foulds, J.: J. Bacteriol. 153:232, 1983.

Matthew, M.: J. Antimicrob. Chemother. 5:349, 1979.

Iyengar, BS, şi colab.: J. Med. Chim. 29:611, 1986.

Hansch, C. şi Deutsch, EW: J. Med. Chim. 8:705, 1965.

Bird, AE, şi Marshall, AC: Biochem. Pharmacol. 16:2275, 1967.

Stewart, GW: Grupul de medicamente penicilină. Amsterdam, Elsevier, 1965.

Corran, PH şi Waley, SG: Biochem. J. 149:357, 1975.

Batchelor, FR, şi colab.: Nature 206:362, 1965.

DeWeck, AL: Int. Arc. Alergie 21:20, 1962.

Smith, H. şi Marshall, AC: Nature 232:45, 1974.

Monroe, AC, şi colab.: Int. Arc. Aplic. Imunol. 50:192, 1976.

Behrens, OK, şi colab.: J. Biol. Chim. 175:793, 1948.

Mayersohn, M. şi Endrenyi, L.: Can. Med. conf. univ. J. 109:989, 1973.

Hill, SA, şi colab.: J. Pharm. Pharmacol. 27:594, 1975.

Neu, HC: Rev. Infect. Dis. 3:110, 1981.

Neu, HC: J. Infect. Dis. 12S:1, 1974.

Westphal, JF, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 57:257, 1995.

Ancred, P., şi colab.: Nature 215:25, 1967.

Knowles, JR: Acc. Chim. Res. 18:97, 1985.

Bush, K., şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 37:429, 1993.

Payne, DJ şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 38:767, 1994.

Payne, DJ: J. Med. Microbiol. 39:93, 1993.

Micetich, RG, şi colab.: J. Med. Chim. 30:1469, 1987.

Merck & Co., Inc.: Brevet SUA 3.950.357 (12 aprilie 1976).

Johnston, DBR, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 100:313, 1978.

Albers-Schonberg, G., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 100:6491, 1978.

Kahan, JS, et al.: Conferința a 16-a privind agenții antimicrobieni și chimioterapie, Chicago, 1976, Abstr. 227.

Kropp, H., şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 22:62, 1982.

Leanza, WJ, şi colab.: J. Med. Chim. 22:1435, 1979.

Shih, DH, şi colab.: Heterocycles 21:29, 1984.

Hikida, M., şi colab.: J. Antimicrob. Chemother. 30:129, 1992.

Wiseman, LR, şi colab.: Drugs 50:73, 1995.

Petersen, PJ, şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 35:203, 1991.

Felici, A., et al.: Antimicrob. Agenti Chemother. 39:1300, 1995. 68a.Abraham, EP, şi Newton, GG: Biochem. J. 79:377, 1961.

Morin, RB, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 84:3400, 1962.

Fechtig, B., şi colab.: Helv. Chim. Acta 51:1108, 1968.

Woodward, RB, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 88:852, 1966.

Morin, RB, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 85:1896, 1963.

Yamana, T. şi Tsuji, A.: J. Pharm. Sci. 65:1563, 1976.

Sullivan, HR şi McMahon, RE: Biochem. J. 102:976, 1967.

Indelicato, JM, şi colab.: J. Med. Chim. 17:523, 1974.

Tsuji, A., şi colab.: J. Pharm. Sci. 70:1120, 1981.

Fong, IW, şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 9:939, 1976.

Cimarusti, CM: J. Med. Chim. 27:247, 1984.

Faraci, WS, and Pratt, RF: Biochemistry 24:903, 1985. 79a.Faraci, WS, and Pratt, RF: Biochemistry 25:2934, 1986.

Bechtold, H., şi colab.: Thromb. Haemost. 51:358, 1984.

Buening, MK, şi colab.: JAMA 245:2027, 1981.

Kukolja, S.: Sinteza 3-metilenecepamului, un intermediar cheie şi general în prepararea cefalosporinelor 3-substituite. În Elks, J. (ed.). Progrese recente în chimia antibioticelor beta-lactamice. Chichester, Burlington House, 1977, p. 181.

Gillett, AP şi colab.: Postgrad. Med. 55 (Suppl. 4):9, 1979.

Cooper, RGD: Am. J. Med. 92 (Supliment 6A): 2S, 1992.

Indelicato, JM, şi colab.: J. Pharm. Sci. 65:1175, 1976.

Ott, JL, şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 15:14, 1979.

Nagarajan, R., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 93:2308, 1971.

Stapley, EO, et al.: Antimicrob. Agenti Chemother. 2:122, 1972.

Goering, RV, şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 21:963, 1982.

Grassi, GG, şi colab.: J. Antimicrob. Chemother. 11 (Supliment A):

45, 1983.

Tsuji, A., şi colab.: J. Pharm. Pharmacol. 39:272, 1987.

Labia, R., şi colab.: Drugs Exp. Clin. Res. 10:27, 1984.

Park, HZ, Lee, SP şi Schy, AL: Gastroenterology 100:1665, 1991.

Fassbender, M., şi colab.: Clin. Infecta. Dis. 16:646, 1993.

Schafer, V., şi colab.: J. Antimicrob. Chemother. 29(Suppl A):7, 1992.

Sanders, CC: Clin. Infecta. Dis. 17:369, 1993.

Watanabe, NA, şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 31:497, 1987.

Erwin, ME, şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 35:927, 1991.

Hanaki, H., şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 39:1120, 1995.

Imada, A., şi colab.: Nature 289:590, 1981.

Sykes, RB, şi colab.: Nature 291:489, 1981.

Bonner, DB, şi Sykes, RB: J. Antimicrob. Chemother. 14:313, 1984.

Tanaka, SN, şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 31:219, 1987.

Schatz, A., şi colab.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 55:66, 1944.

Weisblum, B. şi Davies, J.: Bacteriol. Rev. 32:493, 1968.

Davies, J. şi Davis, BD: J. Biol. Chim. 243:3312, 1968.

Lando, D., şi colab.: Biochemistry 12:4528, 1973.

Shaw, KJ, şi colab.: Microbiol. Rev. 57:138, 1993.

Chevereau, PJL, şi colab.: Biochemistry 13:598, 1974.

Price, KE, et al.: Antimicrob. Agenti Chemother. 5:143, 1974.

Bryan, LE, şi colab.: J. Antibiot. (Tokio) 29:743, 1976.

Hancock, REW: J. Antimicrob. Chemother. 8:249, 1981.

Cox, DA şi colab.: Aminoglicozidele. În Sammes, PG (ed.). Subiecte în chimia antibioticelor, voi. 1. Chichester, Ellis Harwood, 1977, p. 44.

Preţ, KE: Antimicrob. Agenti Chemother. 29:543, 1986.

Dyer, JR, şi Todd, AW: J. Am. Chim. Soc. 85:3896, 1963.

Dyer, JR, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 87:654, 1965.

Umezawa, S., şi colab.: J. Antibiot. (Tokio) 27:997, 1974.

Waksman, SA şi Lechevalier, HA: Science 109:305, 1949.

Hichens, M. şi Rinehart, KL, Jr.: J. Am. Chim. Soc. 85:1547, 1963.

Rinehart, KL, Jr., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 84:3218, 1962.

Huettenrauch, R.: Pharmazie 19:697, 1964.

Umezawa, S. şi Nishimura, Y.: J. Antibiot. (Tokio) 30:189, 1977.

Haskell, TH, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 81:3482, 1959.

DeJongh, DC, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 89:3364, 1967.

Umezawa, H., şi colab.: J. Antibiot. [A] 10:181, 1957.

Tatsuoka, S., şi colab.: J. Antibiot. [A] 17:88, 1964.

Nakajima, M.: Tetrahedron Lett. 623, 1968.

Umezawa, S., şi colab.: J. Antibiot. (Tokio) 21:162, 367, 424, 1968.

Morikubo, Y.: J. Antibiot. [A] 12:90, 1959.

Kawaguchi, H., şi colab.: J. Antibiot. (Tokio) 25:695, 1972.

Paradelis, AG, şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 14:514, 1978.

Weinstein, MJ, şi colab.: J. Med. Chim. 6:463, 1963.

Cooper, DJ, et al.: J. Infect. Dis. 119:342, 1969.

Cooper, DJ, et al.: J. Chem. Soc. C 3126, 1971.

Maehr, H. şi Schaffner, CP: J. Am. Chim. Soc. 89:6788, 1968.

Koch, KF, şi colab.: J. Antibiot. [A] 26:745, 1963.

Lockwood, W., şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 4:281, 1973.

Wright, JJ: J. Chem. Soc. Chim. comun. 206, 1976.

Wagman, GH, şi colab.: J. Antibiot. (Tokio) 23:555, 1970.

Braveny, I., şi colab.: Arzneimittelforschung 30:491, 1980.

Lewis, C. şi Clapp, HW: Antibiot. Chemother. 11:127, 1961.

Cochran, TG, şi Abraham, DJ: J. Chem. Soc. Chim. comun. 494, 1972.

Muxfeldt, H., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 90:6534, 1968.

Muxfeldt, H., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 101:689, 1979.

Korst, JJ, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 90:439, 1968.

Muxfeldt, H., şi colab.: Angew. Chim. Int. Ed. 12:497, 1973.

Hirokawa, S., şi colab.: Z. Krist. 112:439, 1959.

Takeuchi, Y. şi Buerger, MJ: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 46:1366, 1960.

Cid-Dresdner, H.: Z. Krist. 121:170, 1965.

Leeson, LJ, Krueger, JE şi Nash, RA: Tetrahedron Lett. 1155, 1963.

Stephens, CR, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 78:4155, 1956.

Rigler, NE, şi colab.: Anal. Chim. 37:872, 1965.

Benet, LZ, şi Goyan, JE: J. Pharm. Sci. 55:983, 1965.

Barringer, W., şi colab.: Am. J. Pharm. 146:179, 1974.

Barr, WH, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 12:779, 1971.

Albert, A.: Nature 172:201, 1953.

Jackson, FL: Modul de acţiune al tetraciclinelor. În Schnitzer, RJ, şi Hawking, F. (eds.). Chimioterapia experimentală, voi. 3. New York, Academic Press, 1964, p. 103.

Bodley, JW şi Zieve, FJ: Biochim. Biophys. Res. comun. 36:463, 1969.

Dockter, ME şi Magnuson, A.: Biochem. Biophys. Res. comun. 42:471, 1973.

Speer, BS, Shoemaker, NB şi Salyers, AA: Clin. Microbiol. Rev. 5:387, 1992.

Durckheimer, W.: Angew. Chim. Int. Ed. 14:721, 1975.

Brown, JR, şi Irlanda, DS: Adv. Pharmacol. Chemother. 15:161, 1978.

Mitscher, LA: Chimia antibioticelor tetracicline. New York, Marcel Dekker, 1978.

Chopra, I., Hawkey, PM şi Hinton, M.: J. Antimicrob. Chemother. 29:245, 1992.

Clive, DLJ: Q. Rev. 22:435, 1968.

Hlavka, JJ şi Boothe, JH (eds.): The Tetracyclines. New York, Springer-Verlag, 1985.

Cammarata, A. şi Yau, SJ: J. Med. Chim. 13:93, 1970.

Glatz, B., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 101:2171, 1979.

Schach von Wittenau, M., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 84:2645, 1962.

Stephens, CR, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 85:2643, 1963.

McCormick, JRD, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 79:4561, 1957.

Martell, MJ, Jr. şi Boothe, JH: J. Med. Chim. 10:44, 1967.

Colazzi, JL şi Klink, PR: J. Pharm. Sci. 58:158, 1969.

Schumacher, GE şi Linn, EE: J. Pharm. Sci. 67:1717, 1978.

Schach von Wittenau, M.: Chimioterapia 13S:41, 1968.

Conover H.: Brevet US 2.699.054 (11 ianuarie 1955).

Bunn, PA şi Cronk, GA: Antibiot. Med. 5:379, 1958.

Gittinger, WC, şi Wiener, H.: Antibiot. Med. 7:22, 1960.

Remmers, EG, şi colab.: J. Pharm. Sci. 53:1452, 1534, 1964.

Remmers, EG, şi colab.: J. Pharm. Sci. 54:49, 1965.

Duggar, BB: Ann. NY Acad. Sci. 51:177, 1948.

Finlay, AC, şi colab.: Science 111:85, 1950.

Hochstein, FA, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 75:5455, 1953.

Blackwood, RK, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 83:2773, 1961.

Stephens, CR, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 80:5324, 1958.

Minuth, JN: Antimicrobian. Agenti Chemother. 6:411, 1964.

Goldstein, FW, Kitzis, MD şi Acar, JF: Antimicrob. Agenti Chemother. 38:2218, 1994.

Sum, PK, şi colab.: J. Med. Chim. 37:184, 1994.

Tally, FT, Ellestad, GA şi Testa, RT: J. Antimicrob. Chemother. 35:449, 1995.

Kirst, H.: Prog. Med. Chim. 31:265, 1994.

Lartey, PA, Nellans, HN şi Tanaka, SK: Adv. Pharmacol. 28:307, 1994.

Wilhelm, JM, şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 236, 1967.

Leclercq, R. şi Courvalin, P.: Antimicrob. Agenti Chemother. 35:1273, 1991.

Lai, CJ şi Weisblum, B.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 68:856, 1971.

Leclercq, R. şi Courvalin, P.: Antimicrob. Agenti Chemother. 35:1267, 1991.

McGuire, JM, et al.: Antibiot. Chemother. 2:821, 1952.

Wiley, PF: J. Am. Chim. Soc. 79:6062, 1957.

Celmer, WD: J. Am. Chim. Soc. 87:1801, 1965.

Corey, EJ, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 101:7131, 1979.

Stephens, CV, şi colab.: J. Antibiot. (Tokio) 22:551, 1969.

Bechtol, LD, şi colab.: Curr. Acolo. Res. 20:610, 1976.

Welling, PG, şi colab.: J. Pharm. Sci. 68:150, 1979.

Yakatan, GJ, şi colab.: J. Clin. Pharmacol. 20:625, 1980.

Tjandramaga, TB, şi colab.: Pharmacology 29:305, 1984.

Croteau, D., Bergeron, MG şi Lebel, M.: Antimicrob. Agenti Chemother. 32:561, 1989.

Tardrew, PL, şi colab.: Appl. Microbiol. 18:159, 1969.

Janicki, RS, şi colab.: Clin. Pediatr. (Phila.) 14:1098, 1975.

Nicholas, P.: NY State J. Med. 77:2088, 1977.

Derrick, CW şi Dillon, HC: Am. J. Dis. Copil. 133:1146, 1979.

Ginsburg, CM, et al.: Pediatr. Infecta. Dis. 1:384, 1982.

Itoh, Z., şi colab.: Am. J. Physiol. 11:G320, 1985.

Sturgill, MC şi Rapp, RP: Ann. Pharmacother. 26:1099, 1992.

Bright, GM, şi colab.: J. Antibiot. (Tokio) 41:1029, 1988.

Peters, DH, Friedel, HA şi McTavish, D.: Drugs 44:750, 1992.

Counter, FT, et al.: Antimicrob. Agenti Chemother. 35:1116, 1991.

Brogden, RN şi Peters, DH: Drugs 48:599, 1994.

Sobin, BA, et al.: Antibiotics Annual 1954-1955. New York, Enciclopedia medicală, 1955, p. 827.

Hochstein, FA, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 82:3227, 1960.

Celmer, WD: J. Am. Chim. Soc. 87:1797, 1965.

Mason, DJ şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 544, 1962.

Hoeksema, H., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 86:4223, 1964.

Slomp, G. şi MacKellar, FA: J. Am. Chim. Soc. 89:2454, 1967.

Howarth, GB, şi colab.: J. Chem. Soc. C 2218, 1970.

Magerlein, BJ: Tetrahedron Lett. 685, 1970.

Argoudelis, AD, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 86:5044, 1964.

Magerlein, BJ, şi colab.: J. Med. Chim. 10:355, 1967.

Bannister, B.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. I:1676, 1973.

Bannister, B.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. I:3025, 1972.

Bartlett, JG: Rev. Infect. Dis. 1:370, 1979.

Sarges, R. şi Witkop, B.: J. Am. Chim. Soc. 86:1861, 1964.

Storm, DR, Rosenthal, KS şi Swanson, PE: Annu. Rev. Biochim. 46:723, 1977.

McCormick, MH, et al.: Antibiotics Annual 1955-1956. New York, Enciclopedia medicală, 1956, p. 606.

Sheldrick, GM, şi colab.: Nature 27:233, 1978.

Williamson, MP, şi Williams, DH: J. Am. Chim. Soc. 103:6580, 1981.

Harris, CM, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 105:6915, 1983.

Perkins, HR şi Nieto, M.: Ann. NY Acad. Sci. 235:348, 1974.

Williamson, MP, et al.: Tetrahedron Lett. 40:569, 1984.

Walsh, CT: Science 261:308, 1993.

Parenti, F., şi colab.: J. Antibiot. (Tokio) 31:276, 1978.

Bardone, MR, Paternoster, M. şi Coronelli, C.: J. Antibiot. (Tokio) 31:170, 1978.

Coronelli, C., şi colab.: J. Antibiot. (Tokio) 37:621, 1984.

Hunt, AH, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 106:4891, 1984.

Barna, JCJ, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 106:4895, 1984.

Brogden, RN şi Peters, DH: Drugs 47:823, 1994.

Johnson, BA, şi colab.: Science 102:376, 1945.

Stoffel, W. şi Craig, LC: J. Am. Chim. Soc. 83:145, 1961.

Ressler, C. şi Kashelikar, DV: J. Am. Chim. Soc. 88:2025, 1966.

Benedict, RG şi Langlykke, AF: J. Bacteriol. 54:24, 1947.

Stansly, PJ, şi colab.: Bull. Hosp Johns Hopkins. 81:43, 1947.

Ainsworth, GC, şi colab.: Nature 160:263, 1947.

Vogler, K. şi Studer, RO: Experientia 22:345, 1966.

Hausmann, W. şi Craig, LC: J. Am. Chim. Soc. 76:4892, 1952.

Vogler, K., şi colab.: Experientia 20:365, 1964.

Koyama, Y., şi colab.: J. Antibiot. [A] 3:457, 1950.

Suzuki, T., şi colab.: J. Biochem. 54:41, 1963.

Wilkinson, S. şi Lowe, LA: J. Chem. Soc. 4107, 1964.

Dubos, RJ: J. Exp. Med. 70:1, 1939.

Paladini, A. şi Craig, LC: J. Am. Chim. Soc. 76:688, 1954.

King, TP şi Craig, LC: J. Am. Chim. Soc. 77:627, 1955.

Ohno, M., şi colab.: Bull. Soc. Chim. Jpn. 39:1738, 1966.

Finkelstein, A., and Anderson, OS: J. Membr. Biol. 59:155, 1981.

Ehrlich, J., şi colab.: Science 106:417, 1947.

Controlis, J., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 71:2463, 1949.

Long, LM şi Troutman, HD: J. Am. Chim. Soc.

71:2473, 1949.

Szulcewski, D. şi Eng, F.: Anal. Profiluri Subst. 4:47, 1972.

Glazko, A.: Antimicrob. Agenti Chemother. 655, 1966.

Hansch, C., şi colab.: J. Med. Chim. 16:917, 1973.

Brock, TD: Cloramfenicol. În Schnitzer, RJ şi Hawking,

F. (eds.). Chimioterapia experimentală, voi. 3. New York, Academic Press, 1964, p. 119.

Shalit, I. şi Marks, MI: Drugs 28:281, 1984.

Kauffman, RE, şi colab.: J. Pediatr. 99:963, 1981.

Kramer, WG, şi colab.: J. Clin. Pharmacol. 24:181, 1984.

Shunk, CH, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 78:1770, 1956.

Hoeksema, H., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 78:2019, 1956.

Spencer, CH, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 78:2655, 1956.

Spencer, C., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 80:140, 1958.

Gellert, M., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 73:4474, 1976.

Sugino, A., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 75:4842, 1978.

Fuller, AT, şi colab.: Nature 134:416, 1971.

Chain, EB, şi Mellows, G.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. I:294, 1977.

Pappa, KA: J. Am. Acad. Dermatol. 22:873, 1990.

Hughes, J. şi Mellows, G.: J. Antibiot. (Tokio) 31:330, 1978.

Hughes, J. şi Mellows, G.: Biochem. J. 176:305, 1978.

Gilbart, J., Perry, CR şi Slocombe, B.: Antimicrob. Agenti Chemother. 37:32, 1993.

Capobianco, JO, Doran, CC şi Goldman, RC: Antimicrob. Agenti Chemother. 33:156, 1989.

Wang, J., et. al.: Nature 441: 358 (2006).

Singh, SB, Jayasuriya, H., Ondeyka, JG, et. al.: J. Am. Chim. Soc. 128, 11916, 2006.

Nicolaou, KC, Li, A. şi Edmonds, DJ: Angew. Chim. Int. Ed. 45, 7086, 2006.

Nicolaou, KC, Tang, Y., Wang, J., et. al.: J. Am. Chim. Soc. 129, 14850, 2007.

LECTURĂ SELECTATĂ

Conte, JE: Manual de antibiotice şi boli infecţioase, ed. a 8-a. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.

Franklin, TJ şi Snow, GA: Biochimia acţiunii antimicrobiene, ed. a 4-a. Londra, Chapman & Hall, 1989.

Jawetz, E., et al.: Medical Microbiology, ed. 20. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995.

Lambert, HP şi O'Grady, WD (eds.): Antibiotic and Chemotherapy, ed. a 6-a. New York, Churchill-Livingstone, 1992.

Lancini, G., Parenti, F. şi Gallo, GG: Antibiotice, o abordare multidisciplinară. New York, Plenum Press, 1995.

Mandell, GL, Bennett, JE şi Dolin, R. (eds.): Principiile şi practica bolilor infecţioase, voi. 1, ed. a 4-a. New York, Churchill-Livingstone, 1995.

Neu, HC: Criza rezistenţei la antibiotice. Science 257:1064, 1992.

Page, MI (ed.): The Chemistry of Beta Lactams. New York, Chapman & Hall, 1992.

Silver, LL şi Bostian, KA: Descoperirea şi dezvoltarea de noi antibiotice: problema rezistenţei la medicamente. Antimicrobian. Agenti Chemother. 37:377, 1993.

CAPITOLUL 9

Agenţi antivirali

JOAN M. BEALE, JR.

Bolile virale constituie un set de afecţiuni greu de tratat. De-a lungul anilor, au fost descoperiţi şi sintetizaţi mulţi agenţi antivirali diferiţi, iar aceştia au furnizat diferite mijloace de tratare a afecţiunilor virale. Acest capitol va începe cu câteva concepte de taxonomie virală şi etapele ciclului infecţios al virusurilor, precum şi etapele biochimice care pot fi utilizate ca ţinte în terapia antivirală. Vom trece apoi în arena de prevenire a infecţiilor virale prin utilizarea chimioprofilaxiei. Chimioprofilaxia se realizează prin utilizarea imunizării cu vaccinuri, agenţi cum ar fi amantadina şi rimantidina pentru profilaxia gripei şi inhibitorii neuraminidazei zanamivir şi oseltamivir. Interferonii (IFN) vor fi apoi discutaţi ca agenţi chimioprofilactici. Antimetaboliţii nucleozidici vor fi discutaţi ca compuşi care inhibă polimerazele şi sunt încorporaţi în acizii nucleici virali, determinând aceste macromolecule să devină instabile. Urmează o discuţie extinsă despre inhibitorii de revers transcriptază (RT) şi inhibitorii nonnucleozidici de revers transcriptază (NNRTI). Capitolul se încheie cu o discuţie despre virusul imunodeficienţei umane (HIV), inhibitorii

de protează (PI), terapia combinată şi interferenţa ARN-ului cu interferenţă scurtă (siRNA) şi ARN.

Obiectivele acestui capitol sunt să înţeleagă biochimia virusurilor, să înveţe mecanismele de acţiune ale agenţilor antivirali şi să dezvolte cunoştinţele despre care agent antiviral trebuie utilizat în orice infecţie dată.

O altă clasificare şi

BIOCHIMIA VIRUSURILOR

Viruşii sunt organisme unice. Ele sunt cele mai mici dintre toate organismele autoreplicabile, capabile să treacă prin filtre care reţin cele mai mici bacterii.1 Cei mai simpli virusuri conţin o cantitate mică de ADN sau ARN înconjurat de o înveliş proteic necomplicat. Unii dintre virusurile mai complexe au o membrană cu două straturi lipidice care înconjoară acidul nucleic.2 Viruşii trebuie să se replice în celulele vii, ceea ce i-a determinat pe mulţi să susţină că viruşii nu sunt nici măcar organisme vii, ci că ele există cumva la interfaţa dintre cei vii şi cei nevii.1 Cea mai de bază cerinţă este ca virusul să inducă modificări profunde sau subtile în celulele gazdă virale, astfel încât proteinele virale să fie replicate şi exprimate atât de mult. Acest lucru va duce la formarea de noi viruşi, de obicei mult mai mulţi decât numărul care a infectat celula iniţial. Viruşii nu conduc singuri procese metabolice; depind în totalitate de o celulă gazdă, pe care o invadează şi o parazitează pentru a submina maşinile subcelulare. Ei folosesc o parte din echipamentul celulei pentru replicarea acizilor nucleici virali şi exprimarea genelor virale, toate maşinile de sinteză a proteinelor celulare şi toate depozitele de energie ale celulei care sunt generate de propriile procese metabolice. Virusul transformă sistemele biochimice ale celulei gazdă în propriile sale scopuri, subminând complet celula infectată. O infecţie care are ca rezultat producerea de mai mulţi viruşi decât iniţierea infecţiei se numeşte infecţie productivă. Numărul real de viruşi infecţioşi produşi într-o celulă infectată se numeşte dimensiunea exploziei. Acest număr poate varia de la 10 la mai mult de 10.000, în funcţie de tipul de celulă infectată, de natura virusului şi de alţi factori.3

Se ştie că viruşii infectează orice formă de viaţă.1 Un virus ADN tipic va intra în nucleul celulei gazdă, unde ADN-ul viral este transcris în ARN mesager (ARNm) de către ARN polimeraza celulei gazdă. ARNm este apoi tradus în proteine specifice virusului care facilitează asamblarea, maturarea şi eliberarea virusului nou format în ţesuturile înconjurătoare. Viruşii ARN sunt oarecum diferiţi, prin aceea că replicarea lor se bazează pe enzimele din virusul însuşi pentru a sintetiza ARNm.

Un virus adult posedă un singur tip de acid nucleic (fie genom ADN, fie ARN). Această caracteristică diferenţiază viruşii de alţi paraziţi intracelulari, cum ar fi Chlamydia (care posedă atât ADN, cât şi ARN atunci când se replic într-o celulă) şi Rickettsiae (care, pe lângă ADN şi ARN, au sisteme autonome de generare de energie). Viruşii sunt foarte diferiţi de aceşti alţi paraziţi intracelulari. O altă caracteristică unică a viruşilor este că structura lor

organizată se pierde complet în timpul replicării în celula gazdă; acidul nucleic şi proteinele există dispersate în citoplasmă.

O CLASIFICAREA VIRUSURILOR

Viruşii sunt clasificaţi pe baza mai multor caracteristici:

Conţinutul de acid nucleic (ADN sau ARN)

Morfologie virală (helicol, icosaedric)

Locul de replicare în celulă (citoplasmă sau nucleu)

Acoperire (învelită sau neînvelită)

Tipare serologică (semnături antigenice)

Tipuri de celule infectate (limfocite B, limfocite T, monocite)

Schema de clasificare Baltimore4 (Tabelul 9.1) oferă un mijloc alternativ de relaţionare a diferitelor tipuri de virus.

TABELUL 9.1 Schema de clasificare a viruşilor din Baltimore

Viruşi ARN monocatenar

Simţ pozitiv (ARNm celular asemănător ARN virionului)

Neînvelit

(a) Icosaedric

Picornavirusuri (poliomielita, hepatita A, rinovirus)

Calicivirusul

Virusul plantelor rude ale Picornavirusului

bacteriofag MS2

Învelit

Icosaedric

Togavirusuri (rubeola, encefalita ecvina, Sindbis)

Flavivirusuri (febra galbena, febra dengue)

Elicoidală

(i) Coronavirus

Sens pozitiv, dar necesită ca ARN-ul să fie convertit în ADN printr-o enzimă asociată virionului (reverse transcriptază)

1) Învelit

(a) Retrovirusuri

Oncornavirusuri

Lentivirusuri

ARN cu sens negativ (polaritate opusă ARNm-ului celular, necesită o enzimă asociată virionului pentru a începe ciclul de replicare)

1) Învelit

(a) Elicoidal

Mononegavirusuri (rabia, virusul stomatitei veziculoase, paramixovirusul, filovirusul)

Genom segmentat (orthomyxovirus-gripa, bunyavirus, arenavirus)

Viruşi ARN dublu catenar

Neînvelit

1) Icosaedric

Reovirus

Rotavirus

Viruşi ADN monocatenar

A) Fără plic

1) Icosaedric

Parvoviruşi (distemper canin, virus adeno-asociat)

Bacteriofag $X174

Viruşi ADN dublu catenar

Replicarea nucleară

Neînvelit

(a) Icosaedric

Genom ADN circular mic (papovirusuri, SV40, poliomavirusuri, papilomavirusuri)

Mărime „medie”, morfologie complexă, ADN liniar (adenovirus)

Replicare încapsulată-nucleară

(a) Icosaedric

Herpesvirusuri (ADN liniar)

Hepadnavirus (virionul încapsidează ARN care este convertit în ADN prin revers transcriptază)

Replicarea citoplasmatică

Icosaedric

(a) Iridovirus

Simetrie complexă

(a) Poxvirus

Viruşii bacterieni

1) Icosaedric cu coadă

Bacteriofagi din seria T

Bacteriofagul A

Următoarele enumeră câteva tipuri de viruşi împreună cu bolile pe care le provoacă:

Viruşi ARN: picornavirusuri (polio, hepatită A, rinovirus); togavirus (rubeola, encefalita ecvina); flavivirus (febra galbena, febra dengue, encefalita St. Louis); bunyavirusuri (encefalită, febră hemoragică); rabdovirusuri (stomatită veziculoasă); mixovirusuri (oreion, rujeolă); reovirusuri sau rotavirusuri (diaree); filovirus (Ebola, Marburg); arenavirusuri (coriomeningită limfocitară); retrovirusuri (HIV)

Viruşi ADN: herpesvirusuri (herpes, herpes labial); papovavirusuri (poliom, veruci); adenovirusuri (afecţiuni respiratorii); poxvirus (variola); parvovirus (cirela canin)

S-a estimat că virusurile cauzează mai mult de 60% din bolile infecţioase care apar în ţările în curs de dezvoltare. Infecţiile bacteriene reprezintă doar 15%. Tabelul 9.2 oferă un rezumat al tipurilor de virus cu posibilele modalităţi terapeutice ale acestora.

O ŢINTE PENTRU PREVENIREA INFECŢIILOR VIRALE—CHIMOPROFILAXIA

Imunizare

Prevenirea infecţiilor virale prin conferirea imunităţii active dobândite artificial cu vaccinuri este principala abordare pentru prevenirea majorităţii bolilor virale. Sigur şi extrem de

Sunt disponibile vaccinuri eficiente pentru prevenirea poliomielitei, rubeolei, rujeolei, oreionului, gripei, febrei galbene, encefalitei, rabiei, variolei (acum considerate a fi eradicate la nivel mondial, dar încă de interes din punct de vedere al războiului biologic) şi hepatitei B. Vaccinuri dezvoltate pentru a preveni infecţia cu virusul herpes, virusul Epstein-Barr, virusul respirator al virusului Epstein-Barr (CMTIV), virusul respirator. (RSV) şi HIV s-au dovedit până acum ineficiente sau nesigure. Dezvoltarea unui nou vaccin care este eficient împotriva unui virus care cauzează boli cronice, cum ar fi HIV (sindromul imunodeficienţei dobândite [SIDA]) poate fi o sarcină descurajantă. Se aplică principiile primare ale dezvoltării vaccinului: vaccinul trebuie să fie suficient de antigenic pentru a induce un răspuns eficient al anticorpilor, chiar şi la pacienţii foarte tineri; vaccinul nu trebuie să provoace boala pentru care este conceput să prevină sau să provoace alte manifestări toxice, aşa cum au făcut-o vaccinurile ucise timpurii; şi, în mod ideal, vaccinul ar trebui să producă o formă durabilă de imunitate, cu o cerinţă minimă pentru doze de rapel. Aceste cerințe sunt suficient de dificil de îndeplinit pentru viruşii care provoacă infecţii acute. Cazurile cronice sunt mult mai complicate. Este dificil de depăşit tendința unor virusuri de a suferi mutaţii rapide, ceea ce duce la epitopi antigenici multipli; acest lucru face dezvoltarea unui vaccin eficient pe scară largă mult mai dificilă.

Ținte biochimice pentru terapia antivirală

Odată cu descoperirea antibioticelor şi a agenţilor antiinfecţioşi, ştiinţa tratării infecţiilor bacteriene a avansat într-un ritm rapid. Dezvoltarea agenţilor antivirali utili (antibiotice şi agenţi antivirale), în schimb, a rămas în urmă istoric. Există mai multe motive pentru aceasta. Spre deosebire de bacterii, virusurile nu vor creşte în medii de cultură sintetice simple. Ele trebuie să infecteze celulele umane sau animale pentru a se propaga.5 De exemplu, culturile celulare cele mai frecvent utilizate în virologie provin de la primate (inclusiv oameni şi maimuțe), rozătoare (inclusiv hamsteri şi şoareci) şi păsări (în special pui). Aceste metode de cultură sunt foarte fiabile6 şi sunt utilizate pe scară largă pentru propagarea particulelor de virus, dar sunt mai dificil de realizat decât omologii lor bacterieni. Prin urmare, tehnicile de depistare a medicamentelor cu viruşi au durat mai mult pentru a le atinge pe cele din bacterii. Un alt motiv posibil pentru întârzierea în dezvoltarea medicamentelor antivirale constă în simplitatea comparativă biochimică a virusurilor faţă de bacterii şi utilizarea lor a proceselor biochimice ale unei celule gazdă. Există mai puține ținte specializate pentru potențialul atac al agenţilor chimioterapeutici.

Succesele rapide și spectaculoase ale procedurilor de imunizare pentru prevenirea anumitor boli virale ar fi putut contribui la o relativă lipsă de interes pentru chimioterapia antivirale. O altă caracteristică a infecțiilor virale ușoare, cum ar fi răceala comună, este că simptomele clinice nu apar până când infecția este bine stabilită și procesele imunitare ale gazdei au început să creeze o provocare de succes. Astfel, pentru multe infecții virale comune, chimioterapia pur și simplu nu este o alegere adecvată de tratament. Agenții chimioterapeutici sunt totuși necesari pentru a combate virusurile care provoacă infecții severe sau cronice, cum ar fi encefalita, SIDA și herpesul, în special la pacienții cu sistemul imunitar compromis.

Alt proces infecțios

PENTRU UN VIRUS

În ciuda simplității lor în raport cu bacteriile, virușii încă mai posedă diferite ținte biochimice pentru un potențial atac al agenților chimioterapeutici. Un compus chimic adecvat poate întrerupe fiecare dintre acestea. Prin urmare, o înțelegere aprofundată a evenimentelor biochimice specifice care apar în timpul infecției virale a celulei gazdă ar trebui să ghideze descoperirea agenților antivirali specifici locului. Procesul de infecție virală poate fi secvențial în șapte etape:

Adsorbția, atașarea7 virusului la receptori specifici de pe suprafața celulelor gazdă, un proces specific de recunoaștere.

Intrarea, pătrunderea7 virusului în celulă.

Neacoperire, eliberare7 de acid nucleic viral din învelișul proteic.

Transcriere, producere de ARNm viral din genomul viral.8

Traducerea, sinteza8 proteinelor virale (proteine de acoperire și enzime pentru replicare) și acid nucleic viral (adică genomul parental sau catena complementară). Acest proces folosește procesele celulei gazdă pentru a exprima gene virale, rezultând câteva sau multe proteine virale implicate în procesul de replicare. Proteinele virale modifică celula gazdă și permit genomului viral să se replice prin utilizarea enzimelor gazdă și virale. Mecanismele prin care se întâmplă acest lucru sunt complexe. Acesta este adesea stadiul în care celula este modificată ireversibil și în cele din urmă ucisă.

Asamblarea particulei virale. Noile proteine de înveliș viral se adună în capside (învelișul proteic care înconjoară acidul nucleic și moleculele asociate din nucleu) și genomi virali.8

Eliberarea virusului matur din celulă prin înmugurire din membrana celulară sau ruperea celulei și repetarea procesului, de la celulă la celulă sau individ la individ.8 Virușii înveliți folosesc de obicei înmugurirea pe membrana plasmatică, reticulul endoplasmatic sau membranele Golgi. Virușii neînveliți scapă de obicei prin ruperea celulei gazdă.

Ciclurile de viaţă ale diferiţilor viruşi oferă multe scheme posibile diferite. Pentru a arăta complexitatea tipică, ciclul de viaţă al virusului gripal de tip A este prezentat în Figura 9.1. Pasul 1: Virionul se ataşează de membrana celulei gazdă prin hemaglutinină şi intră în citoplasmă prin endocitoză mediată de receptor, formând un endozom. O enzimă celulară asemănătoare tripsinei scindează HA în produşii HA1 şi HA2 (neprezentaţi). HA2 promovează fuziunea învelişului viral şi a membranelor endozomale. O proteină minoră a anvelopei virusului M2 acţionează ca un canal ionic, făcând astfel interiorul virionului mai acid. Ca rezultat, învelişul major Ml se disociază de nucleocapsidă.

Pasul 2: în Pasul 2, nucleoproteinele virale sunt translatate în nucleu prin interacţiunea dintre nucleoproteine şi maşinile de transport celular.

Pasul 3: În nucleu, complexele polimerazei virale transcriu
(Pasul 3a) şi replic (Pasul 3b) ARN-urile virale.

Pasul 4: ARNm-urile nou sintetizate migrează în citoplasmă unde sunt traduse.

Pasul 5: Procesarea posttranslaţională a HA, NA şi M2 include transportul prin aparatul Golgi către membrana celulară (Pasul 5b). Proteinele reglatoare structurale şi proteinele de export nuclear se deplasează în nucleu (Pasul 5a).

Pasul 6: Nucleocapsidele nou formate migrează în citoplasmă într-un proces dependent de proteine de export nuclear şi în cele din urmă interacţionează prin M1 cu o regiune a membranei celulare în care au fost introduse neuraminidaza, hemaglutinina şi M2.

Pasul 7: Virionii nou sintetizati muguri din celula infectată. Neuraminidaza distruge fragmentul de acid sialic al receptorilor celulari, eliberând astfel virionii descendenţi.

Ataşarea iniţială a particulelor virale la celule implică probabil interacţiuni multifazice între proteina(ele) de ataşare virală şi receptorii de suprafaţă a celulei gazdă. De exemplu, în cazul alfaherpesvirusurilor, internalizarea implică o cascadă de evenimente care implică diferite glicoproteine şi diferite molecule de suprafaţă celulară în diferite stadii. Diferite proteine de suprafaţă celulară pot fi utilizate pentru ataşarea iniţială şi intrarea în celulele ţintă şi pentru răspândirea celulă la celulă în populaţii de celule strâns apuse.9 Modelul bolii sistemice produse în timpul unei infecţii virale acute depinde în mare parte de organele specifice infectate şi, în multe cazuri, de capacitatea virusilor de a infecta anumite populaţii de celule din aceste organe. Această proprietate se numeşte tropism tisular.10,11 Tropismul tisular al unui virus este influenţat de interacţiunea dintre diverse gazde şi factori virali.

Deşi proteinele specifice de ataşare virală şi receptorii specifici de pe celulele ţintă sunt importante, o varietate de alte interacţiuni virus-gazdă pot juca un rol important în determinarea tropismului unui virus. O atenţie din ce în ce mai mare este concentrată asupra coreceptorilor în medierea legării virale. De exemplu, intrarea HIV-1 în celulele ţintă necesită prezenţa atât a CD4+, cât şi a unei a doua proteine coreceptoare care aparţine familiei de receptori cu şapte transmembranare cuplate cu proteina G, inclusiv proteinele receptorului de chemokine cCr5 şi CXCR4. Celulele care exprimă CD4+, dar nu coreceptorul

sunt rezistente la infecţia cu HIV. Receptorii celulari gazdă pot fi integrine, heparani, acizi sialici, gangliozide, ceramide, fosfolipide şi antigeni majori de histocompatibilitate (pentru a numi câţiva). Există dovezi substanţiale că receptorul celular pentru virusurile gripale este componenta peptidoglicană acidul N-acetilmuramic, care leagă o moleculă de proteină, hemaglutinina, care se proiectează de pe suprafaţa virală.12 Legarea acidului V-acetilmuramic şi a hemaglutininei pune în mişcare o succesiune de evenimente, prin care membrana gazdă, membrana virală şi celula virală intră în conţinutul celulei gazdă şi se dizolvă în celălalt conţinut viral. Iniţierea infecţiei HIV-1 implică interacţiunea unor molecule de glicoproteine specifice (gp120) care studiază suprafaţa celulei virale cu o moleculă de receptor antigenic CD4+ pe limfocitele T helper împreună cu un coreceptor de citokine. amestecarea componentelor şi dizolvarea membranelor virusului şi celulei. Diversi receptori si coreceptori faciliteaza aceasta reactie.17-19

Înainte ca un virus să poată începe un ciclu de replicare în interiorul unei celule gazdă, învelişul său exterior şi capsida trebuie îndepărtate pentru a-şi elibera genomul acidului nucleic. Pentru virusurile ADN complexe, cum ar fi vaccinia (receptorul său de legare este epidermic

receptorul factorului de creştere), procesul de decoachire are loc în două etape17:

Enzimele celulei gazdă degradează parţial învelişul şi capsida pentru a dezvălui o porţiune a ADN-ului viral, care serveşte ca matriţă pentru sinteza ARNm.

ARNm codifică sinteza enzimelor virale, care completează degradarea învelişului proteic, permiţând virusului să intre pe deplin în gazdă.

Proteinele învelişului viral şi capsulei sunt ţintele primare pentru anticorpii sintetizaţi ca răspuns la tehnicile de imunizare. Inhibitorii sintezei proteinelor, cum ar fi cicloheximida şi puromicina, inhibă procesul de neacoperire, dar nu sunt suficient de selectivi pentru a fi la fel de utili ca agenţii antivirali.

În etapele critice a patra şi a cincea ale infecţiei, virusul uzurpează funcţiile producătoare de energie şi sintetice ale celulei gazdă pentru a-şi replica propriul genom şi pentru a sintetiza enzime virale şi proteine structurale.20 Viruşii ARN simpli conduc atât replicarea, cât şi sinteza proteinelor în citoplasma celulei gazdă. Acestea conţin ARN polimeraze specifice (ARN replicaze) responsabile de replicarea genomului. Unii virusuri ARN monocatenar, cum ar fi poliovirusul, au un genom (+)-ARN care serveşte funcţia dual ă de mesager pentru sinteza proteinelor şi şablon pentru sinteza unei catene complementare de (—)-ARN, din care este replicat (+)-ARN. În poliovirus (un picornavirus), mesajul este tradus ca un singur cadru mare de citire deschis al cărui produs este scindat enzimatic în enzime virale specifice şi proteine structurale.18,21 Alţi virusuri ARN, cum ar fi virusurile gripale, conţin (—)-ARN, care serveşte ca şablon pentru sinteza unei catene complementare de (+)- ARN. Catena (+)-ARN dirijează sinteza proteinelor virale şi oferă şablonul pentru replicarea genomului (—)-ARN. Anumite antibiotice, cum ar fi rifamicinele, inhibă ARN polimerazele virale in vitro, dar

niciunul nu s-a dovedit încă util din punct de vedere clinic. Formele bioactivate ale ribavirinei analogului nucleozidic inhibă în mod diferit sinteza ribonucleotidelor, sinteza ARN sau limitarea ARN în virusurile ARN. Ribavirina a fost aprobată pentru tratamentul cu aerosoli al infecţiilor respiratorii inferioare severe cauzate de RSV.

Retrovirusurile constituie o clasă specială de viruşi ARN care posedă o ADN polimerază dependentă de ARN (reverse transcriptază) necesară pentru replicarea virală. În acești virusuri, o singură catenă de ADN complementar (ADNc) este sintetizată pe genomul ARN (transcripţie inversă), duplicat şi circularizat la un ADN proviral dublu catenar. ADN-ul proviral este apoi integrat în ADN-ul cromozomial al celulei gazdă pentru a forma şablonul (apovirus sau virogen) necesar pentru sinteza ARNm şi replicarea genomului ARN viral. În timpul procesului de biosinteză a ADNc, o ribonuclează (RNază) degradează catena de ARN, lăsând doar ADN. Virusurile oncogene (care provoacă cancer), cum ar fi virusurile leucemiei cu celule T umane (HTLV) şi HIV asociat, sunt retrovirusuri. RT retroviral este o ţintă bună pentru chimioterapie, fiind inhibată de trifosfaţii anumitor dideoxinucleozide, cum ar fi 2',3'-deoxi-3'azidotimidină (AZT, zidovudină), 2',3'-dideoxicitidina (ddCyd, zalcitabină) şi 2',3'-dideoxi-didoxididina (D2', 2', 3'-dideoxididin-D2', 2', 3'-dideoxicitidina) stavudină), toate acestea au fost aprobate pentru tratamentul SIDA. Nomenclatura acestor agenţi este simplă. O 2',3'-dideoxinucleozidă este denumită ddX, în timp ce 2',3'-dideoxi-2',3'-didehidronucleozidele nesaturate sunt denumite

Capitolul 9 # Agenţi antivirali 335 d4X. Trifosfatii dideoxinucleozidici sunt încorporaţi în ADN-ul viral în locul 2’-deoxinucleozidei corespunzătoare (adică, 2’-deoxitimidină, 2’-deoxicitidină sau 2’-deoxiadenozină) trifosfat. Legătura 3',5'-fosfodiester cu următorul 2'-deoxinucleotidă trifosfat care trebuie încorporat.

Viruşii ADN constituie un grup eterogen al cărui genom este compus din ADN. Se replic în nucleul unei celule gazdă. Unele dintre virusurile ADN sunt structuri simple, constând dintr-o singură catenă de ADN şi câteva enzime înconjurate de o capsulă (de exemplu, parvovirus) sau o înveliş de lipoprotein (de exemplu, virusul hepatitei B). Altele, cum ar fi herpesvirusurile şi poxvirusurile, sunt structuri mari, complexe, cu genomi ADN dublu catenar şi mai multe enzime încadrate într-o capsulă şi înconjurate de un înveliş format din mai multe membrane. Viruşii ADN conţin ARN polimeraze (transcriptaze) dependente de ADN, ADN polimeraze şi diverse alte enzime (în funcţie de complexitatea virusului) care pot oferi ţinte pentru medicamentele antivirale. Cei mai de succes agenţi chimioterapeutici descoperiţi până acum sunt direcţionaţi împotriva replicării herpesvirusurilor. Analogii nucleozidici idoxuridina, trifluridină şi vidarabină blochează replicarea în herpesvirusuri prin trei mecanisme generale: în primul rând, ca monofosfaţi, ei interferează cu biosinteza nucleotidelor precursoare necesare pentru sinteza ADN-ului; în al doilea rând, ca trifosfaţi, ei inhibă competitiv ADN polimeraza; şi în al treilea rând, trifosfaţii sunt încorporaţi în ADN-ul în creştere, rezultând ADN care este fragil şi nu funcţionează normal. Aciclonucleozidele (de exemplu, acicloguanozina) sunt bioactivate secvenţial de către kinazele virale şi ale celulei gazdă la aciclonucleotidul monofosfat şi, respectiv, la aciclonucleozidul trifosfat. Acesta din urmă inhibă ADN polimeraza virală şi termină catena ADN virală, deoarece nu

este disponibilă nicio grupare 3'-hidroxil pentru formarea ulterioară a unei legături 3',5'-fosfodiester cu următorul nucleozid trifosfat. Structura aciclovirului cu lanţul de aciclozahăr rotit într-o configuraţie de pentoză arată în mod clar absenţa grupării 3’-hidroxil.

O

Stadiile târzii ale replicării virale necesită o procesare importantă specifică virusului a anumitor proteine virale de către proteaze virale sau celulare. Retrovirusurile, cum ar fi HIV, exprimă trei gene ca poliproteine precursoare. Două dintre aceste produse genice, denumite proteine p55gag și p160gag-pol pentru localizarea lor pe genom, sunt supuse scindării în mai multe locuri de către o protează codificată viral pentru a forma proteine structurale (înveliș viral) (p17, p24, p8 și p7) și enzimele necesare pentru replicare (RT, integrază și protează). Demonstrarea că proteaza HIV, un membru al familiei de enzime aspartil proteazei, este esențială pentru maturarea și infectarea particulelor HIV24 a stimulat eforturi majore de cercetare pentru a dezvolta inhibitori eficienţi ai acestei etape. Aceste

eforturile au condus la mai mulți candidați, unii care sunt pe piață și mulți care sunt în studii clinice.

Pentru a finaliza ciclul de replicare, componentele virale sunt asamblate în particula virală matură sau virion. Pentru virusurile simple, neînveliți (de exemplu, poliovirusul picornavirus), genomul și doar câteva enzime sunt încapsulate de proteinele capsidelor pentru a completa virionul. Alți virusuri mai complexe sunt învăluiți de una sau mai multe membrane care conțin componente carbohidrați și lipoproteice derivate din membrana celulei gazdă.

Odată ce virionul matur a fost asamblat, acesta este gata pentru eliberare din celulă. Eliberarea anumitor virusuri (de exemplu, poliovirus) este însoțită de liza membranei celulei gazdă și moartea celulei. Unii dintre virusurile încapsulate, totuși, sunt eliberați prin înmugurire sau exocitoză, un proces care implică fuziunea între învelișul viral și membrana celulară. Acest proces este aproape o inversare a procesului de intrare; membrana celulei gazdă rămâne intactă în aceste condiții, iar celula poate supraviețui.

Chimioprofilaxia este o alternativă la imunizarea activă pentru prevenirea infecţiei virale. Cu chimioprofilaxie, se folosește un agent chimic care interferează cu un pas în infecţiozitatea virală timpurie. Sistemul imunitar nu este stimulat direct de medicament, dar este necesar să răspundă la orice infecţie activă. S-ar părea că cei mai de succes agenți chimioprofilactici ar fi cei care împiedică pătrunderea virusului în celula gazdă. În principiu, acest lucru poate fi realizat prin blocarea oricăruia dintre cele trei etape înainte de începerea ciclului de replicare: (a) atașarea virionului la celula gazdă prin complexul său receptor, (b) intrarea acestuia în celulă prin endocitoză sau (c) eliberarea acidului nucleic

viral din învelişul proteic. În prezent, doar o singură clasă de agenţi afectează aceste stadii incipiente de replicare.13-16 Adamantaminele (amantadina şi rimantadina) au fost aprobate pentru controlul infecţiei gripale de tip A. Aceste medicamente par să interfereze cu două etape ale replicării virale a gripei de tip A: prevenirea fazei incipiente de dezvelire virală şi perturbarea stadiului târziu al asamblarii virale. Studiile clinice au arătat că amantadina şi rimantadina sunt eficiente atât în profilaxia, cât şi în tratamentul infecţiei active de gripă de tip A.

Chimioprofilaxie Gripa

Amantadină şi Rimantadină

Amantadina şi rimantadina sunt ambele medicamente care interferează cu penetrarea celulelor gazdă de către viruşi şi blochează replicarea în stadiu incipient. Amantadina, clorhidratul de 1-adamantanamină (Symmetrel) şi derivatul său a-metil, rimantadina, clorhidratul de a-metil-1-adamantan metilamină (Flumadine), sunt amine triciclice neobişnuite în cuşcă, cu următoarele structuri:

Amantadina a fost folosită de ani de zile ca tratament pentru boala Parkinson. Ambii aceşti agenţi vor inhiba în mod specific replicarea virusurilor gripale de tip A la concentraţii scăzute. Rimantadina este în general de 4 până la 10 ori mai activă decât amantadina. Adamantanaminele au două mecanisme în comun: (a) inhibă o etapă timpurie în replicarea virală, cel mai probabil neacoperirea virală,25 şi (b) în unele tulpini, ele afectează o etapă ulterioară care probabil implică asamblarea virală, posibil prin interferarea cu procesarea hemaglutininei. Principalul loc de acţiune biochimic este proteina M2 a virusului gripal de tip A, care este o proteină integrală de membrană care funcţionează ca un canal ionic. Canalul M2 este un sistem de transport de protoni. Prin interferarea cu funcţia proteinei M2, adamantanaminele inhibă disocierea mediată de acid a complexului ribonucleoproteic devreme în replicare. De asemenea, interferează cu pomparea protonilor transmembranare, menţinând o concentraţie ridicată de protoni intracelular în raport cu concentraţia extracelulară şi sporind modificările conformaţionale induse de pH acid în hemaglutinină în timpul transportului său intracelular într-o etapă ulterioară. Modificările conformaţionale ale hemaglutininei împiedică transferul particulelor de virus în curs de dezvoltare la membrana celulară pentru exocitoză.

Variante rezistente ale gripei de tip A au fost recuperate de la pacienţii trataţi cu amantadină şi rimantadină. Rezistenţa cu concentraţii inhibitorii crescute de peste 100 de ori a fost asociată cu modificări ale unui singur nucleotide care conduc la substituţii de aminoacizi în domeniul transmembranar al M2. Amantadina şi rimantadina împărtăşesc sensibilitatea încrucişată şi rezistenţa.25,26

Amantadina şi rimantadina sunt aprobate în Statele Unite pentru prevenirea şi tratamentul infecţiilor cu virusul gripal de tip A. Profilaxia sezonieră cu oricare dintre medicamente este de aproximativ 70% până la 90% protectoare27 împotriva gripei de tip A. Medicamentele nu au niciun efect asupra gripei de tip B. Efectele secundare primare sunt legate de sistemul nervos central şi sunt dopaminergice. Acest lucru nu este surprinzător, deoarece amantadina este utilizată în tratamentul bolii Parkinson. Rimantadina are semnificativ mai puţine efecte secundare, probabil din cauza biotransformării sale extinse. Mai puţin de 50% dintr-o doză de rimantadină este excretată nemodificată, iar mai mult de 20% apare în urină sub formă de metaboliţi.28 Amantadina este excretată în mare parte nemodificată în urină.

INHIBITORI NEURAMINIDAZEI: ZANAMIVIR ŞI OSELTAMIVIR

Învelişul învelişului proteic al virusului gripal este un înveliş lipidic. Două macromolecule, glicoproteinele de suprafaţă, sunt înglobate în învelişul lipidic: hemaglutinina şi neuraminidaza. Aceste glicoproteine îndeplinesc funcţii separate în ciclul viral. Hemaglutinina este importantă pentru legarea virusului de membrana celulei gazdă printr-un rest de acid sialic terminal. Neuraminidaza este o enzimă. Funcţionează în mai multe dintre etapele timpurii de activare a virusului şi apare atât în virusurile gripale A cât şi în virusurile B. Se crede că neuraminidaza este o sialidază, rupând legătura dintre o unitate terminală de acid sialic şi un zahăr. Această acţiune este importantă în îmbunătăţirea pătrunderii viruşilor în celulele gazdă şi, prin urmare, sporeşte infecţiozitatea virusului. Dacă legătura acid sialic-zahăr este împiedicată să fie scindată, virusurile au tendinţa de a se agrega şi migrarea virusurilor în celulele gazdă este inhibată. Prin urmare, medicamentele care inhibă neuraminidaza ar trebui să fie utile în interferarea cu infecţia cauzată de virusul gripal de tip A şi B.

Importanţa neuraminidazei în infecţiozitatea gripei de tip A şi B sugerează că ar trebui să fie o ţintă bună pentru dezvoltarea medicamentelor antivirale. Într-adevăr, inhibitorii neuraminidazei sunt agenţi utili din punct de vedere clinic în blocarea răspândirii virusurilor. Structura cristalină cu raze X a neuraminidazei a fost determinată şi arată că locul de legare a acidului sialic al neuraminidazei este aproape identic la tipurile de gripă A şi B. Se crede că starea de tranziţie a clivajului acidului sialic are loc printr-un ion de carboniu stabilizat. Moleculele medicamentoase care au fost dezvoltate seamănă puternic cu starea de tranziţie. Primul dintre aceştia, acidul 2-deoxi-2,3-dehidro-V-acetilneuraminic, este un inhibitor foarte activ al neuraminidazei, dar nu este specific pentru enzima virală. Acest compus a servit ca punct de plecare pentru dezvoltarea agenţilor specifici virusului. Aceste molecule, zanamivir şi oseltamivir, sunt agenţi eficienţi în interferarea cu infecţia şi răspândirea virusului gripal de tip A şi B (amintim că amantadina şi rimantadina sunt eficiente numai împotriva tipului A).

au fost expuse şi sunt simptomatice de cel mult 2 zile. Zanamivir este, de asemenea, indicat pentru tratarea profilactică a membrilor familiei unei persoane care a dezvoltat gripă.

Oseltamivir fosfat

Structurile cristaline cu raze X ale neuraminidazei şi situsului receptor viral au arătat în mod clar că există situsuri de legare suplimentare pentru gruparea C-5 acetamido carbonil şi reziduul de arginină în poziţia 152 a situsului receptor. În plus, grupa carboxil C2 a acidului sialic se leagă la Arg 118, Arg 292 şi Arg 371. Poziţia C-6 este capabilă să sufere o interacţiune hidrofobă cu diferiţi aminoacizi, inclusiv Glu, Ala, Arg şi Ile. Legarea maximă la neuraminidază are loc atunci când substituentul C-6 este substituit cu un lanţ nepolar. În oseltamivir, acest grup nepolar este 3-pentil. O caracteristică importantă a oseltamivirului este esterul etilic, care face ca medicamentul să fie eficient pe cale orală. Acest medicament este primul agent activ pe cale orală pentru utilizare împotriva gripei A şi B. De asemenea, este indicat pentru tratamentul bolilor acute. Dacă este administrat în decurs de 2 zile de la apariţia simptomelor gripei, medicamentul este eficient.

Zanamivir

Cristalografia cu raze X a acidului 2-deoxi-2,3-dehidro-V-acetil-neuraminic legat de neuraminidază a arătat structura tridimensională a situsului receptor la care se leagă unităţile de acid sialic de pe virus. Zanamivir este identic cu acidul 2-deoxi-2,3-dehidro-V-acetilneuraminic, cu excepţia faptului că posedă o grupare guanidino în poziţia 4 în loc de o grupare hidroxil. La poziţiile 119 şi 227 ale situsului receptor, există reziduuri de acid glutamic. S-a demonstrat că zanamivirul formează o punte de sare cu guanidina şi Glu-119 şi o interacţiune de transfer de sarcină cu Glu-227. Aceste interacţiuni cresc puterea de interacţiune cu enzima şi creează un inhibitor competitiv excelent şi un agent antiviral eficient pentru tipurile de gripă A şi B.

Studiile pe oameni au arătat că zanamivirul este eficient atunci când este administrat înainte sau după expunerea la virusul gripal. Dacă este administrat înainte de expunerea la virus, medicamentul a redus propagarea virală, infecţiozitatea şi simptomele bolii. Dacă este administrat după expunere, medicamentul reduce propagarea, titrul viral şi boala.

Zanamivir este comercializat ca o pulbere uscată pentru inhalare orală. Se utilizează la adolescenţi şi adulţi care

Oseltamivirul este de fapt un promedicament în forma sa de ester etilic. Hidroliza esterului eliberează moleculele active de oseltamivir.

INTERFERONI: INTERFERON ALFA (INTRON A, ROFERON A) ŞI INTERFERON BETA (BETASERON)

IFN-urile sunt citokine extrem de puternice care posedă acţiuni antivirale, imunomodulatoare şi antiproliferative.29 IFN-urile sunt sintetizate de celulele infectate ca răspuns la diferiţi inductori (Fig. 9.2) şi, la rândul lor, provoacă fie o stare antivirală în celulele învecinate, fie un răspuns al celulelor natural killer care distruge celula iniţial.3 (Fig. 9.2). Există trei clase de IFN umani care posedă activitate antivirală semnificativă. Acestea sunt IFN-a (mai mult de 20 de subtipuri), IFN-B (2 subtipuri) şi IFN-y. IFN-a este utilizat clinic într-o formă recombinată (numită interferon alfa). IFN-B (Betaseron) este o formă recombinată comercializată pentru tratamentul sclerozei multiple.

IFN-a şi IFN-B sunt produse de aproape toate celulele ca răspuns la provocarea virală. Cu toate acestea, producţia de interferon nu se limitează la stimuli virali. Diferiţi alţi factori declanşatori, inclusiv citokine, cum ar fi interleukina-1, interleukina-2 şi factorul de necroză tumorală, vor provoca producerea de IFN. Atât IFN-a cât şi IFN-B sunt provocate prin expunerea unei celule la ARN viral dublu catenar. IFN-a este produs de limfocite şi macrofage, în timp ce IFN-B este biosintetizat în fibroblaste şi celule epiteliale. Producţia de IFN-y este limitată la limfocitele T şi la celulele natural killer care răspund la stimuli antigenici, mitogeni şi citokine specifice. IFN-a şi IFN-jB se leagă de acelaşi receptor, iar genele pentru ambele sunt codificate pe cromozomul 9. Receptorul pentru IFN-y este unic,

Interferonii de tip 1

IFN-a IFN-/B

Limfoblaste

Macrofage

Fibroblaste, celule epiteliale

Indus de ARN viral dublu catenar; Receptorii identici

Ambele codificate pe cromozomul 9

Limfocitele T stimulate de mitogeni

Indus de

Mitogeni sau lectine

Receptor Spre deosebire de

Tip 1

Codificat activat

Cromozomul 12

Figura 9.2 • Tipuri de interferon.

și doar un subtip a fost identificat. Genele pentru această moleculă sunt codificate pe cromozomul 12. IFN-y are o activitate antivirală mai mică decât IFN-rv și IFN-B, dar efecte imunoreglatoare mai puternice. IFN-y este deosebit de eficient în activarea macrofagelor, stimularea expresiei membranei celulare a complexelor majore de histocompatibilitate de clasa II (MHC-II) și medierea răspunsurilor inflamatorii locale. Majoritatea virusurilor animale sunt sensibile la acţiunile antivirale ale IFN-urilor. Cazurile în care un virus este insensibil la IFN implică de obicei viruși ADN.13

La legarea la receptorul celular corespunzător, IFN-urile induc sinteza unei cascade de proteine antivirale care contribuie la rezistența virală. Efectele antivirale ale IFN-urilor sunt mediate prin inhibarea30:

Pătrunderea virală sau neacoperire

Sinteza ARNm

Traducerea proteinelor virale

Asamblare şi eliberare virală

Cu majoritatea virusurilor, IFN-urile inhibă predominant sinteza proteinelor. Aceasta are loc prin intermediul proteinelor induse de IFN, cum ar fi 2',5'-oligoadenilat (2',5'-OA) sintetaze (Fig. 9.4) şi o protein kinază, oricare dintre acestea poate inhiba sinteza proteinelor virale în prezenţa ARN-ului dublu catenar. 2',5'-OA activează o endoribonuclează celulară (RNază) (Fig. 9.5) care scindează atât ARN-ul celular, cât şi cel viral. Protein kinaza fosforilează şi inactivează selectiv factorul de iniţiere eucariotic 2 (eIF2), prevenind iniţierea complexului ARNm-ribozom. IFN induce, de asemenea, o fosfodiesterază specifică care scindează o parte a moleculelor de ARN de transfer (ARNt) şi astfel interferează cu alungirea peptidei.30 Secvenţa de infecţie pentru un virus dat poate fi inhibată în una sau mai multe etape. Efectul inhibitor principal diferă între familiile de virusuri. Anumite viruşi pot bloca producţia sau activitatea unor proteine inductibile de IFN selectate şi astfel pot contracara efectul IFN.

IFN-urile nu pot fi absorbite pe cale orală; pentru a fi utilizate terapeutic, acestea trebuie administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele biologice sunt destul de lungi, astfel încât parametrii farmacocinetici sunt greu de determinat. Starea antivirală a celulelor mononucleare din sângele periferic atinge de obicei vârful la 24 de ore după o doză de IFN-rv şi IFN-B, apoi scade la valoarea iniţială în 6 zile.31 Atât INF-rv cât şi INF-B recombinant şi natural sunt aprobate pentru utilizare în Statele Unite pentru tratamentul condilomului acuminat, hepatitei cronice de război cronice, hepatitei cronice B. sarcom la pacienţii infectaţi cu HIV, alte afecţiuni maligne şi scleroza multiplă.

Au fost făcute încercări de a produce medicamente care induc selectiv producţia de interferon. O astfel de moleculă, tilorona induce interferonul în modelele murine, dar nu este eficientă la om.

Hidroliza ARN viral

Figura 9.4 • IFN-urile inhibă predominant sinteza proteinelor.

O ANTIMETABOLIŢI NUCLEOZIDICI: INHIBĂ REPLICAŢIA VIRALĂ

Inhibitori ai ADN polimerazei

Idoxuridină

Idoxuridina, 5-iodo-2'-deoxiuridina (Stoxil, Herplex), a fost introdusă în 1963 pentru tratamentul keratitei herpes simplex.32 Medicamentul este un analog iodat al timidinei care

inhibă replicarea mai multor virusuri ADN in vitro. Virusurile sensibile includ herpesvirusurile şi poxvirusurile (vaccinia).

Mecanismul de acţiune al idoxuridinei nu a fost complet definit, dar sunt implicaţi mai multe etape în activarea medicamentului. Idoxuridina intră în celulă şi este fosforilată la O-5 de către o timidilat kinază virală pentru a produce un monofosfat, care suferă o biotransformare ulterioară într-un trifosfat. Se crede că trifosfatul este atât un substrat, cât şi un inhibitor al ADN polimerazei virale, provocând inhibarea sintezei ADN-ului viral şi facilitând sinteza ADN-ului care conţine pirimidină iodata. ADN-ul modificat este mai susceptibil la ruperea catenei şi duce la transcripţie defectuoasă. Când ADN-ul iodat este transcris, rezultatele sunt erori de codare greşită în ARN şi sinteza defectuoasă a proteinelor. Capacitatea acidului idoxiduridilic de a înlocui acidul deoxitimidilic în sinteza ADN-ului poate fi rezultatul razelor van der Waals similare ale iodului (2,15 Â) şi grupării timidinei metil (2,00 Â).

În Statele Unite, idoxuridina este aprobată numai pentru tratamentul topic al keratitei cu virus herpes simplex (HSV); deşi în afara Statelor Unite, o soluţie de idoxuridină în dimetil sulfoxid este disponibilă pentru tratamentul herpesului labial, genital şi zoster. Utilizarea idoxuridinei este limitată deoarece medicamentul nu are selectivitate; concentraţiile scăzute, subterapeutice, inhibă creşterea celulelor gazdă neinfectate. Concentraţia eficientă a idoxuridinei este de cel puţin 10 ori mai mare decât cea a aciclovirului.

Idoxuridina apare ca un solid cristalin galben pal, care este solubil în apă şi alcool, dar slab solubil în majoritatea solvenţilor organici. Compusul este un acid slab, cu un pKa de 8,25. Soluţiile apoase sunt uşor acide, dând un pH de aproximativ 6,0. Idoxuridina este sensibilă la lumină şi căldură. Este furnizat ca o soluţie oftalmică 0,1% şi un unguent oftalmic 0,5%.

Citarabina

Citarabina este un medicament nucleozidic pirimidinic care este înrudit cu idoxuridina. Acest agent este utilizat în principal ca agent anticancerigen pentru limfomul Burkitt şi leucemiile mieloide şi limfatice. Citarabina blochează utilizarea celulară a deoxicitidinei, prin urmare inhibă replicarea ADN-ului viral. Înainte de a deveni activ, medicamentul este transformat în monofosfaţi, difosfaţi şi trifosfaţi, care blochează ADN polimeraza şi reductaza C-2 care transformă citidindifosfatul în derivatul deoxi.

sintetaza, iar trifosfatul generat biologic inhibă competitiv încorporarea timidinei trifosfat în ADN de către ADN polimeraza. În plus, trifluridina în forma sa trifosfat este încorporată în ADN-ul viral şi celular, creând ADN fragil, care funcţionează prost.

Trifluridina este aprobată în Statele Unite pentru tratamentul keratoconjunctivitei primare şi al keratitei epiteliale recurente cauzate de HSV tipurile 1 şi 2. Trifluridina topică prezintă o anumită eficacitate la pacienţii cu infecţii cutanate cu HSV rezistente la aciclovir. Soluţiile de trifluridină sunt sensibile la căldură şi necesită refrigerare.

Vidarabine

Din punct de vedere chimic, vidarabina (Vira-A) este 9-jB-D-arabinofuranosiladenina. Medicamentul este epimerul 2' al adenozinei naturale. Introdusă în 1960 ca agent anticancer candidat, vidarabina s-a dovedit a avea o activitate cu spectru larg împotriva virusurilor ADN.34 Medicamentul este activ împotriva virusurilor herpes, poxvirusurilor, rabdovirusurilor, hepadnavirusului şi a unor virusuri tumorale ARN. Vidarabina a fost comercializată în Statele Unite în 1977 ca o alternativă la idoxuridină pentru tratamentul keratitei HSV şi encefalitei HSV. Deşi iniţial agentul a fost preparat chimic, acum este obţinut prin fermentare cu tulpini de Streptomyces antibioticus.

Utilizarea antivirale a citarabinei este în tratamentul herpesului zoster (zona zoster), keratitei herpetice şi infecţiilor virale care rezistă idoxuridinei. Citarabina este de obicei administrată local. Toxicitatea apare pe măduva osoasă, pe tractul gastrointestinal (GI) şi pe rinichi.

Trifluridină

Trifluridina, 5-trifluormetil-29-deoxiuridina (Viroptic), este o nucleozidă pirimidină fluorurată care demonstrează activitate inhibitoare in vitro împotriva HSV-1 şi HSV-2, CMV, vaccinia şi unele adenovirusuri.33 Trifluridina posedă o grupare trifluormetil în loc de atomul de iod din inelul poziţiei iodului. Raza van der Waals a grupării trifluormetil este de 2,44 Â, ceva mai mare decât cea a atomului de iod.

La fel ca idoxuridina, mecanismul antiviral al trifluridinei implică inhibarea sintezei ADN-ului viral. Trifluridină monofosfat este un inhibitor ireversibil al timidilatului

Acţiunea antivirală a vidarabinei este limitată complet la virusurile ADN. Vidarabina inhibă sinteza ADN-ului viral. Enzimele din celulele fosforilează vidarabina în trifosfat, care concurează cu deoxiadenozin trifosfat pentru ADN polimeraza virală. Vidarabină trifosfat este, de asemenea, încorporată în ADN-ul celular şi viral, unde acţionează ca un terminator de lanţ. Forma trifosfat a vidarabinei inhibă, de asemenea, un set de enzime care sunt implicate în metilarea uridinei la timidină: ribonucleozid reductază, ARN poliadenilază şi S-adenosilhomocysteine hidrolaza.

La un moment dat, în Statele Unite, vidarabina intravenoasă a fost aprobată pentru utilizare împotriva encefalitei HSV, herpesului neonatal şi herpesului sau varicelei zoster la pacienţii imunocompromişi. Aciclovirul a înlocuit vidarabina ca medicament de elecţie în aceste cazuri.

În tratamentul encefalitei virale, vidarabina a trebuit să fie administrată prin perfuzie intravenoasă cu flux constant din cauza solubilităţii sale slabe în apă şi a conversiei metabolice rapide la un derivat de hipoxantină in vivo. Aceste probleme, împreună cu disponibilitatea unor agenţi mai puţin toxici şi mai eficienţi, au determinat retragerea vidarabinei intravenoase de pe piaţa din SUA.

Vidarabina apare sub formă de monohidrat alb, cristalin, care este solubil în apă până la 0,45 mg/ml la 25°C. Medicamentul este încă disponibil în Statele Unite ca unguent de 3% pentru tratamentul keratitei HSV.

Adefovir Dipivoxil

Adefovirul este un promedicament activ pe cale orală, care este indicat pentru tratamentul formei cronice de hepatită B. Dipivoxilul

fragmentele sunt hidrolizate de esterazele omniprezente pentru a produce adefovir, care este fosforilat de adenilat kinaza pentru a produce adefovir difosfat. Acest compus este inhibitor la ADN polimeraza HBV. În plus, adefovirul este supus încorporării în ADN-ul viral şi provoacă terminarea lanţului. Adefovirul este slab absorbit pe cale orală, dar grupele de esteri dipivoxil determină creşterea biodisponibilităţii la aproximativ 60%.

Aciclovir

Aciclovirul, 9-[2-(hidroxietoxi)metil]-9H-guanina (Zovirax), este cea mai eficientă dintre o serie de nucleozide aciclice care posedă activitate antivirală. Spre deosebire de nucleozidele adevărate care au o riboză sau un zahăr dezoxiriboză ataşat la o bază purină sau pirimidină, grupul ataşat la bază în aciclovir este similar cu un zahăr cu lanţ deschis, deşi lipsit de grupări hidroxil. Spectrul antiviral util din punct de vedere clinic al aciclovirului este limitat la herpesvirusurile. Este cel mai activ (in vitro) împotriva HSV tip 1, de aproximativ două ori mai puţin împotriva HSV tip 2 şi de 10 ori mai puţin puternic împotriva virusului varicelo-zosterian (VZV). Un avantaj este că celulele umane neinfectate nu sunt afectate de medicament.

Efectul final al aciclovirului este inhibarea sintezei ADN-ului viral. Transportul în celulă şi monofosforilarea sunt realizate de o timidin kinază care este codificată de virusul însuşi.35 Afinitatea aciclovirului pentru timidin kinaza virală este de aproximativ 200 de ori mai mare decât a enzimei corespunzătoare de mamifer. Prin urmare, se obţine o anumită selectivitate. Enzimele din celula infectată catalizează conversia monofosfatului în aciclovir trifosfat, care este prezent în concentraţii de 40 până la 100 de ori mai mari în celulele infectate cu HSV decât în celulele neinfectate. Aciclovir trifosfat concurează pentru deoxiguanozin trifosfatul endogen (dGTP); prin urmare, trifosfatul de aciclovir inhibă competitiv ADN polimerazele virale. Medicamentul trifosforilat este, de asemenea, încorporat în ADN-ul viral, unde acţionează ca un terminator de lanţ. Deoarece nu are grupare 3'-hidroxil, nu se poate forma nicio legătură 3',5'-fosfodiester. Acest mecanism este în esenţă o inhibare sinucigaşă, deoarece matriţa de ADN terminată care conţine aciclovir ca ligand se leagă de ADN polimeraza şi inactivează ireversibil. Rezistenţa la aciclovir poate apărea, cel mai adesea prin activitatea deficitară a timidin kinazei la izolatele HSV. Aciclovir

Rezistenţa la izolatele virusului stomatitei veziculoase (VSV) este cauzată de mutaţii ale timidin kinazei VSV sau, mai rar, de mutaţii ale ADN polimerazei virale.

Două forme de dozare de aciclovir sunt disponibile pentru utilizare sistemică: orală şi parenterală. Aciclovirul oral este utilizat în tratamentul iniţial al herpesului genital şi pentru a controla episoadele recurente uşoare. A fost aprobat pentru tratamentul pe termen scurt al zosterului şi varicelei cauzate de VZV. Administrarea intravenoasa este indicata pentru infectiile initiale si recurente la pacientii imunodeprimati si pentru prevenirea si tratamentul episoadelor severe. Medicamentul este absorbit lent şi incomplet din tractul gastro-intestinal, iar biodisponibilitatea sa orală este de numai 15% până la 30%. Cu toate acestea, aciclovirul este distribuit în aproape toate compartimentele corpului. Mai puţin de 30% se leagă de proteine. Cea mai mare parte a medicamentului este excretată nemodificat în urină, aproximativ 10% excretată sub formă de metabolit carboxi.

Aciclovirul apare ca un solid cristalin, alb, stabil din punct de vedere chimic, care este uşor solubil în apă. Datorită proprietăţilor sale amfotere (valori pKa de 2,27 şi 9,25), solubilitatea este crescută atât de acizii puternici, cât şi de baze. Forma injectabilă este sarea de sodiu, care este furnizată sub formă de pulbere liofilizată, echivalent cu 50 mg/mL de aciclovir activ dizolvat în apă sterilă pentru preparate injectabile. Deoarece soluţia este puternic alcalină (pH ~ 11), trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă lentă şi constantă pentru a evita iritaţia şi tromboflebita la locul injectării.

Reacţiile adverse sunt puţine. Unii pacienţi suferă ocazional de tulburări gastrointestinale, ameţeli, dureri de cap, letargie şi dureri articulare. Un unguent compus din aciclovir 5% într-o bază de polietilen glicol este disponibil pentru tratamentul episoadelor iniţiale, uşoare, de herpes genital. Unguentul nu este un prevenire eficient al episoadelor recurente.

Clorhidrat de valaciclovir

Valaciclovirul (Valtrex) este sarea clorhidrat a esterului L-valilic al aciclovirului. Compusul este un solid cristalin solubil în apă şi este un promedicament destinat creşterii biodisponibilităţii aciclovirului prin creşterea lipofilităţii. Valaciclovirul este hidrolizat rapid şi aproape complet în aciclovir după administrarea orală. Se crede că hidroliza enzimatică a promedicamentului are loc în timpul ciclului enterohepatic. Biodisponibilitatea orală a valaciclovirului este de trei până la cinci ori mai mare decât a aciclovirului, sau aproximativ 50%.36

Valaciclovirul a fost aprobat pentru tratamentul herpesului zoster (zona zoster) la pacienţii imunocompromişi. Profilul efectelor secundare observat în valaciclovir este comparabil cu dozele bioechivalente de aciclovir. Mai puţin de 1% din doza administrată de valaciclovir este recuperată în urină. Cea mai mare parte a dozei este eliminată sub formă de aciclovir.

Ganciclovir

Ganciclovir, 9-[(1,3-dihidroxi-2-propoxi)metil]guanina) sau DHPG (Cytovene), este un analog al aciclovirului, cu

o grupare hidroximetil suplimentară pe lanţul lateral aciclic.

Această modificare structurală, menţinând în acelaşi timp activitatea împotriva HSV şi VSV deţinute de aciclovir, sporeşte foarte mult activitatea împotriva infecţiei cu CMV.

După administrare, similar aciclovirului, ganciclovirul este fosforilat în interiorul celulei de către o protein kinază codificată viral la monofosfat.37 Enzimele celulei gazdă catalizează formarea trifosfatului, care atinge concentraţii de peste 10 ori mai mari în celulele infectate decât în celulele neinfectate. Această selectivitate este cauzată de etapa de intrare şi de monofosforilare. Are loc fosforilarea ulterioară cu enzimele celulare, iar trifosfatul care se formează inhibă selectiv ADN polimeraza virală. Ganciclovir trifosfat este, de asemenea, încorporat în ADN-ul viral, provocând ruperea catenei şi încetarea alungirii.38

Utilitatea clinică a ganciclovirului este limitată de toxicitatea medicamentului. Ganciclovirul provoacă mielosupresie, producând neutropenie, trombocitopenie şi anemie. Aceste efecte sunt probabil asociate cu inhibarea ADN polimerazei celulei gazdă.39 Efectele secundare potenţiale ale sistemului nervos central includ dureri de cap, modificări de comportament şi convulsii. Ganciclovirul este mutagen, cancerigen şi teratogen la animale.

Toxicitatea îşi limitează utilitatea terapeutică la tratamentul şi suprimarea retinitei cu CMV care ameninţă vederea la pacienţii imunocompromişi şi la prevenirea infecţiilor cu CMV care pun viaţa în pericol la pacienţii cu transplant cu risc21.

Sunt disponibile forme de dozare orală şi parenterală de ganciclovir, dar biodisponibilitatea orală este slabă. Doar 5% până la 10% dintr-o doză orală este absorbită. Administrarea intravenoasă este de preferat. Mai mult de 90% din medicamentul nemodificat este excretat prin urină. Ganciclovir pentru injectare este disponibil sub formă de sare de sodiu liofilizată pentru reconstituire în soluţie salină normală, dextroză 5% în apă sau soluţie Ringer lactată. Aceste soluţii sunt puternic alcaline (pH ~ 11) şi trebuie administrate prin perfuzie intravenoasă lentă, constantă pentru a evita tromboflebita.

Famciclovir şi Penciclovir

Famciclovirul este un promedicament diacetil al penciclovirului.40 Ca promedicament, nu are activitate antivirală. Penciclovirul, 9-[4-hidroxi-3-hidroximetilbut-1-il]guanina, este un analog nucleozidic aciclic al guaninei. Structura este similară cu cea a aciclovirului, cu excepţia penciclovirului, un lanţ lateral de oxigen a fost înlocuit cu un atom de carbon şi este prezentă o grupare hidroximetil suplimentară. Concentraţiile inhibitoare pentru HSV şi VSV sunt de obicei de două ori mai mari decât cele ale aciclovirului. De asemenea, penciclovirul inhibă creşterea virusului hepatitei B.

Penciclovirul inhibă sinteza ADN-ului viral. În celulele infectate cu HSV sau VSV, penciclovirul este mai întâi fosforilat de timidin kinaza virală41 şi apoi elaborat în continuare la trifosfat de către kinazele celulei gazdă. Penciclovir trifosfat este un inhibitor competitiv al ADN polimerazei virale. Parametrii farmacocinetici ai penciclovirului sunt destul de diferiţi de cei ai aciclovirului. Deşi penciclovir trifosfat este de aproximativ 100 de ori mai puţin puternic în inhibarea ADN polimerazei virale decât aciclovir trifosfat, este prezent în ţesuturi pentru perioade mai lungi şi în concentraţii mult mai mari decât aciclovirul. Deoarece este posibil să se rotească lanţul lateral al penciclovirului într-o pseudopentoză, metabolitul trifosforilat posedă o grupare 3'-hidroxil. Această relaţie este prezentată la pagina 342 cu guanozina. Penciclovirul nu este un terminator de lanţ obligatoriu,41 dar inhibă competitiv alungirea ADN-ului. Penciclovirul este excretat în mare parte nemodificat în urină.

Penciclovirul (Denvir) a fost aprobat pentru tratamentul topic al herpesului labial recurent (herpes labial) la adulţi. Este eficient împotriva HSV-1 şi HSV-2.42. Este disponibil sub formă de cremă care conţine 10% penciclovir.

Cidofovir

Cidofovir, (5)-3-hidroxi-2-fosfonometoxipropil citozină (HPMPC, Vistide), este un analog aciclonucleotidic care posedă activitate cu spectru larg împotriva mai multor virusuri ADN. Spre deosebire de alţi analogi de nucleotide care sunt activaţi la fosfaţi nucleozidici, Cidofovirul este un derivat al acidului fosfonic. Acidul fosfonic nu este hidrolizat de fosfataze in vivo, ci este fosforilat de kinaze celulare pentru a produce un difosfat. Difosfatul

acţionează ca un antimetabolit la deoxicitozină trifosfat (dCTP). Cidofovir difosfat este un inhibitor competitiv al polimerazei ADN43 virale şi poate fi încorporat în catena ADN virală în creştere, provocând terminarea lanţului ADN.

Cidofovirul posedă un indice terapeutic ridicat împotriva CMV şi a fost aprobat pentru tratarea retinitei CMV la pacienţii cu SIDA. Cidofovirul se administrează prin perfuzie intravenoasă lentă, constantă, în doză de 5 mg/kg pe o perioadă de 1 oră, o dată pe săptămână, timp de 2 săptămâni. Acest tratament este urmat de o doză de întreţinere la fiecare 2 săptămâni. Aproximativ 80% dintr-o doză de Cidofovir este excretată nemodificat în urină, cu un t1/2elim de 2 până la 3 ore. Antimetabolitul difosfat, în schimb, are un timp de înjumătăţire extrem de lung (17-30 ore).

Principala toxicitate limitatoare de doză a cidofovirului implică insuficienţa renală. Funcţia renală trebuie monitorizată îndeaproape. Pretratamentul cu probenecid şi prehidratarea cu soluţie salină normală intravenoasă pot fi utilizate pentru a reduce nefrotoxicitatea medicamentului. Pacienţii trebuie avertizaţi că cidofovirul nu este un leac pentru retinita CMV. Boala poate progresa în timpul sau după tratament.

Foscarnet de sodiu

Fosfonoformiatul de trisodiu este un analog de pirofosfat anorganic care inhibă replicarea în herpesvirusuri (CMV, HSV şi VSV) şi retrovirusuri (HIV).44 Foscarnetul (Foscavir) este absorbit lent de către celule şi nu suferă un metabolism intracelular semnificativ. Foscarnet este un inhibitor reversibil, necompetitiv la locul de legare a pirofosfatului al ADN polimerazei virale şi RT. Efectul final este inhibarea scindării pirofosfatului din trifosfaţii deoxinucleotid şi încetarea încorporării trifosfaţilor nucleozidici în ADN (cu eliberarea concomitentă de pirofosfat).45 Deoarece inhibarea este necompetitivă în ceea ce priveşte legarea trifosfatului de nucleozide, foscarnetul poate acţiona antinucleozidic trifosfat (ex. zidovudină şi trifosfaţi de didanozină) în inhibarea sintezei ADN virale. Foscarnet nu necesită bioactivare de către enzime virale sau celulare şi, prin urmare, poate fi eficient împotriva tulpinilor virale rezistente care sunt deficitare în nucleozid kinaze codificate viral.45

Na+

OO

OH O

Foscarnet este un medicament de linia a doua pentru tratamentul retinitei cauzate de CMV la pacienţii cu SIDA. Medicamentul provoacă anomalii metabolice, inclusiv creşteri sau scăderi ale nivelurilor de Ca2+ din sânge. Nefrotoxicitatea este frecventă, iar acest efect secundar exclude utilizarea foscarnetului în alte infecţii cauzate de herpesvirus sau ca

terapie cu agent unic pentru infecţia cu HIV. Foscarnetul este un ligand excelent pentru legarea ionilor metalici, care contribuie, fără îndoială, la dezechilibrele electrolitice observate la utilizarea medicamentului.46 La pacienţii trataţi cu foscarnet se observă hipocalcemie, hipomagnezemie, hipokaliemie şi hipofosfatemie şi hiperfosfatemie. Pot rezulta efecte secundare, cum ar fi parestezii, tetani, convulsii şi aritmii cardiace. Deoarece foscarnetul este nefrotoxic, poate creşte efectele toxice ale altor medicamente nefrotoxice, cum ar fi amfotericina B şi pentamidina, care sunt utilizate frecvent pentru a controla infecţiile oportuniste la pacienţii cu SIDA.

Foscarnet de sodiu este disponibil sub formă de soluţie sterilă destinată perfuziei intravenoase lente. Soluţia este compatibilă cu soluţia salină normală şi 5% dextroză în apă, dar este incompatibilă cu soluţii tampon care conţin calciu, cum ar fi soluţia Ringer lactată şi preparatele de nutriţie parenterală totală (TPN). Foscarnetul reacţionează chimic cu sărurile acide precum midazolam, vancomicina şi pentamidina. Peste 80% dintr-o doză injectată de foscarnet este excretată nemodificat în urină.44 Se crede că timpul lung de înjumătăţire prin eliminare al foscarnetului rezultă din sechestrarea sa reversibilă în os.46

Inhibitori de revers transcriptază

Un eveniment timpuriu în replicarea HIV-1 este transcripţia inversă, prin care ARN-ul genomic din virus este convertit într-un complex ADNc-ARN, apoi în ADN dublu catenar gata de integrare în cromozomul gazdă. Enzima care catalizează acest set de reacţii este transcriptaza inversă. RT funcţionează de fapt de două ori înainte de etapa de integrare. Prima sa funcţie este crearea complexului cADN-ARN; RT acţionează singur în acest pas. În a doua etapă, lanţul de ARN este digerat de către RNaza H, în timp ce RT creează ADN-ul neintegrat dublu catenar.

Toţi agenţii antiretrovirali clasici sunt analogi 2',3'-dideoxinucleozidici. Aceşti compuşi au un mecanism comun de acţiune în inhibarea RT a HIV. Deoarece RT acţionează timpuriu în secvenţa infecţiei virale, inhibitorii enzimei blochează infecţia acută a celulelor, dar sunt doar slab activi la cele infectate cronic. Chiar dacă inhibitorii RT au un mecanism comun de acţiune, profilurile lor farmacologice şi toxicologice diferă dramatic.

Zidovudina

Zidovudina, 3'-azido-3'-deoxitimidină sau AZT, este un analog al timidinei care posedă activitate antivirală împotriva HIV-1, HIV-2, HTlV-1 şi a altor câteva retrovirusuri. Această nucleozidă a fost sintetizată în 1978 de Lin şi Prusoff47 ca intermediar în prepararea analogilor de aminoacizi ai timidinei. Un program de screening îndreptat către identificarea agenţilor potenţial eficienţi pentru tratamentul pacienţilor cu SIDA a condus la descoperirea proprietăţilor sale antivirale unice 7 ani mai târziu.48 În anul următor, eficacitatea clinică a AZT la pacienţii cu SIDA şi complexul asociat SIDA (ARC) a fost demonstrată.49 AZT este activ împotriva virusurilor AARN şi a unor tipuri de virusuri AIDS responsabile de unele tipuri de virusuri. Retrovirusurile posedă o RT sau o ADN polimerază direcţionată de ARN care dirijează sinteza unei copii ADN (ADN-ul proviral) a genomului ARN viral care este

duplicat, circularizat şi încorporat în ADN-ul unei celule infectate. Medicamentul intră în celulele gazdă prin difuzie şi este fosforilat de timidin kinaza celulară. Timidilat kinaza transformă apoi monofosfatul în difosfaţi şi trifosfaţi. Etapa care determină viteza este conversia în difosfat, astfel încât în celulă se acumulează niveluri ridicate de AZT monofosforilat. Sunt prezente niveluri scăzute de difosfat şi trifosfat. Trifosfatul de zidovudină inhibă competitiv RT în raport cu trifosfatul de timidină. Gruparea 3'-azido previne formarea unei legături 5',3'-fosfodiester, astfel că AZT determină terminarea lanţului ADN, producând un ADN proviral incomplet.50 Zidovudină monofosfat de asemenea inhibă competitiv timidilat kinaza celulară, scăzând astfel nivelurile intracelulare de timidin trifosfat. Selectivitatea antivirală a AZT este cauzată de afinitatea sa mai mare (100X)51 pentru HIV RT decât pentru ADN polimerazele umane. Y-ADN-polimeraza umană a mitocondriilor este mai sensibilă la zidovudină; aceasta poate contribui la toxicitatea asociată cu utilizarea medicamentului. Rezistenţa este obişnuită şi este rezultatul mutaţiilor punctuale la mai multe locuri în RT, ceea ce duce la o afinitate mai scăzută pentru medicament.52

n=n=n

Zidovudina este recomandată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu infecţie cu HIV simptomatică (SIDA sau ARC) care au antecedente de pneumonie confirmată cu Pneumocystis carinii sau un număr absolut de limfocite CD4+ (celule T4 sau TH) sub 200/mm3 înainte de tratament. Toxicitatea hematologică a medicamentului împiedică utilizarea acestuia la pacienţii asimptomatici. Anemia şi granulocitopenia sunt cele mai frecvente efecte toxice asociate cu AZT.

Pentru administrare orală, AZT este furnizat sub formă de capsule de 100 mg şi sub formă de sirop care conţine 10 mg AZT per ml. Forma injectabilă de AZT conţine 10 mg/mL şi se injectează intravenos. AZT este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal şi se distribuie bine în compartimentele corpului, inclusiv în lichidul cefalorahidian (LCR). Este metabolizat rapid la o glucuronidă inactivă în ficat. Doar aproximativ 15% este excretat neschimbat. Deoarece AZT este o azidă alifatică, este sensibilă la căldură şi lumină. Trebuie ferit de lumină şi păstrat la 15°C până la 25°C.

Didanozină

Didanozina (Videx, ddI) este 2',3'-dideoxiinozină (ddI), un analog nucleozidic purină sintetic care este bioactivat la 2',3'-dideoxi-ATP (ddATP) de către enzimele celulare gazdă. celule. Potenţa didanozinei este de 10 până la 100 de ori mai mică decât cea a AZT în ceea ce priveşte activitatea antivirală şi citotoxicitatea, dar medicamentul provoacă mielosupresie mai mică decât cauzele AZT54.

Didanozina este recomandată pentru tratamentul pacienţilor cu infecţie HIV avansată care au primit tratament prelungit cu AZT, dar au devenit intoleranţi la medicament sau au experimentat imunosupresie de la acesta. AZT şi ddI acţionează sinergic pentru a inhiba replicarea HIV in vitro, iar ddI este eficient împotriva unor tulpini de HIV rezistente la AZT.55 Neuropatia periferică dureroasă (furcături, amorţeală şi durere la mâini şi picioare) şi pancreatita (greaţă, dureri abdominale, amilaza crescută) sunt principalele limitatoare ale ditoxicidaninei. Didanozina se administrează oral sub formă de tablete masticabile tamponate sau ca soluţie preparată din pulbere. Ambele forme de dozare orală sunt tamponate pentru a preveni descompunerea acidă a ddI la hipoxantină în stomac. În ciuda tamponării formelor de dozare, biodisponibilitatea orală este destul de scăzută şi foarte variabilă. Mai puţin de 20% dintr-o doză este excretată prin urină, ceea ce sugerează un metabolism extins.56 Alimentele interferează cu absorbţia, astfel încât medicamentul oral trebuie administrat cu cel puţin 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Terapia cu doze mari poate provoca hiperuricemie la unii pacienţi din cauza încărcăturii crescute cu purine.

Zalcitabină

Zalcitabina, 2',3'-dideoxicitidina sau ddCyd, este un analog al citozinei care demonstrează activitate împotriva HIV-1 şi HIV-2, inclusiv tulpinile rezistente la AZT. Potenţa (în celulele mononucleare din sângele periferic) este similară cu cea a AZT, dar medicamentul este mai activ în populaţiile de monocite şi macrofage, precum şi în celulele în repaus.

Zalcitabina intră în celulele umane prin difuzie facilitată de purtători şi suferă fosforilarea iniţială de către deoxicitidin kinaza. Compusul monofosforilat este metabolizat în continuare la metabolitul activ, dideoxi citidin-5'-trifosfat (ddCTP), de către kinazele celulare.57 ddCTP inhibă RT prin inhibarea competitivă cu dCTP. Cel mai probabil, ddCTP provoacă terminarea lanţului ADN viral alungit.

Zalcitabina inhibă sinteza ADN mitocondrial gazdei la concentraţii scăzute. Acest efect poate contribui la toxicitatea sa clinică.58

Biodisponibilitatea orală a zalcitabinei este de peste 80% la adulţi şi mai puţin la copii.59 Efectul secundar major limitator de doză este neuropatia periferică, caracterizată prin durere, parestezii şi hipestezie, începând cu extremităţile inferioare distale. Aceste reacţii adverse sunt de obicei evidente după câteva luni de tratament cu zalcitabină. O pancreatită cu potenţial fatală este un alt efect toxic al tratamentului cu ddC. Medicamentul a fost aprobat pentru tratamentul infecţiei cu HIV la adulţii cu boală avansată care sunt intoleranţi la AZT sau care au progresie a bolii în timp ce primesc AZT. ddC este combinat cu AZT pentru tratamentul infecţiei cu HIV avansate.

Stavudină

Stavudina, 2'3'-didehidro-2'-deoxitimidină (D4T, Zerit), este o nucleozidă pirimidină nesaturată care este înrudită cu timidina. Medicamentul inhibă replicarea HIV printr-un mecanism similar cu cel al congenerului său apropiat, AZT.60 Stavudina este bioactivată de enzimele celulare la un trifosfat. Trifosfatul inhibă competitiv încorporarea timidinei trifosfat (TTP) în ADN-ul retroviral de către RT.61 Stavudina determină, de asemenea, încetarea alungirii ADN-ului viral prin încorporarea sa în ADN.

Stavudina este disponibilă sub formă de capsule pentru administrare orală. Medicamentul este stabil în acid şi bine absorbit (aproximativ 90%) după administrare orală. Stavudina are un timp de înjumătăţire scurt (1-2 ore) în plasmă şi este excretată în mare parte nemodificat (85%-90%) prin urină.62 Ca şi în cazul ddC, efectul primar de limitare a dozei este neuropatia periferică. La dozele recomandate, aproximativ 15% până la 20% dintre pacienţi prezintă simptome de neuropatie periferică. Stavudina este recomandată pentru tratamentul adulţilor cu infecţie HIV avansată care sunt intoleranţi la alte terapii aprobate sau care au suferit o deteriorare clinică sau imunologică în timp ce au primit aceste terapii.

Abacavir

Abacavir este un inhibitor nucleozidic de revers transcriptază NRTI care a fost aprobat pentru utilizare în terapii combinate pentru tratamentul HIV şi SIDA. Odată ajuns în ţesuturi, este metabolizat prin fosforilare treptată la monofosfat, difosfat şi trifosfat. Abacavirul este foarte biodisponibil (>75%) şi este eficient pe cale orală. Pătrunde eficient în bariera hematoencefalică. S-a raportat că abacavir produce reacţii de hipersensibilitate care pun viaţa în pericol la unii pacienţi.

Tenofovir Disoproxil

Tenofovir disoproxil este un promedicament analog cu abacavir. Esterazele plasmatice şi tisulare scindează grupările de protecţie ale fosfatului, eliberând medicamentul activ. Biodisponibilitatea tenofovirului este de aproximativ 35% atunci când este administrat cu alimente. Medicamentul este aprobat de Food and Drug Administration (FDA) pentru tratamentul infecţiilor cu HIV la pacienţii adulţi. Recomandările sunt ca medicamentul să fie administrat cu alţi inhibitori de RT sau IP pentru a obține sinergism.

Lamivudină

Lamivudina este (—)-2',3'-dideoxi-3'-tiacitidina, (-)-^-1-(2R,5S)-1,3-oxatiolanilcitozină, 3TC sau (-)-(S)-ddC. Lamivudina este un analog nucleozidic sintetic care diferă de 2',3'-dideoxicitidină (ddC) prin substituirea unui atom de sulf în locul unei grupări metilen în poziţia 3' a inelului de riboză. În studiile clinice timpurii, lamivudina a prezentat activitate antiretrovială foarte promiţătoare împotriva HIV şi toxicitate scăzută în dozele studiate.

Este interesant faptul că stereoizomerul nenatural (—)-(S)-ddC prezintă o activitate antivirală mai mare împotriva HIV decât enantiomerul natural (+)-(S)-ddC.65 Ambii enantiomeri sunt bioactivaţi de către kinazele celulare la trifosfaţii corespunzători.66 Ambii izomeri SddCTP inhibă ADN-ul HIV şi provoacă inhibarea RT virală a cainei. (+)-S-ddCTP inhibă ADN polimerazele celulare mult mai puternic decât (—)-SddCTP, explicând toxicitatea mai mare asociată cu (+)-(S)-ddC. Comparaţia metabolică iniţială a izomerilor SddCTP nu a reuşit să explice potenţa mai mare a izomerului (-) împotriva HIV. Prin urmare, deşi acumularea intracelulară a (-)-S-ddCTP a fost de două ori mai mare decât a (+)-S-ddCTP, acesta din urmă a fost de o ori şi jumătate mai puternic ca inhibitor al HIV RT, iar cei doi izomeri au fost încorporaţi în ADN-ul viral la rate comparabile. Puzzle-ul a fost rezolvat prin descoperirea unei 3',5'-exonucleazei celulare, care s-a descoperit că scindează terminalul (+)-S-ddCMP încorporat în ADN-ul viral de 6 ori mai repede decât (-)-S-ddCMP de la capătul ADN-ului viral.

Rezistenţa la lamivudină se dezvoltă rapid ca urmare a unei mutaţii în codonul 184 al genei care codifică HIV-RT atunci când medicamentul este utilizat ca monoterapie pentru infecţia cu HIV.64 Atunci când este combinată cu AZT, totuşi, lamivudina a determinat creşteri substanţiale ale numărului de CD4+. Numărurile crescute au fost susţinute pe parcursul terapiei.67 Mutaţia codonului care provoacă rezistenţa la lamivudină suprimă rezistenţa la AZT67, crescând astfel susceptibilitatea virusului la combinaţia de medicamente.

Emtricitabină

Emtricitabina este un INRT activ pe cale orală a cărui farmacocinetică este favorabilă pentru administrare o dată pe zi.

Nucleozide diverse

Antimetaboliţi

Ribavirina

Ribavirina este 1-^-D-ribofuranozil-1,2,4-tiazol-3-carbox-amida. Compusul este un analog nucleozidic purinic cu o bază modificată şi un fragment de zahăr D-riboză.

Ribavirina inhibă replicarea unei varietăţi foarte mari de virusuri ARN şi ADN,68 inclusiv orthomyxovirusuri, paramixovirusuri, arenavirusuri, bunyavirusuri, herpesvirusuri,

adenovirusuri, poxvirus, vaccinia, virus gripal (tipurile A şi B), virus paragripal şi rinovirus. În ciuda spectrului larg de activitate al ribavirinei, medicamentul a fost aprobat pentru o singură indicaţie terapeutică - tratamentul infecţiilor respiratorii inferioare severe cauzate de RSV la sugarii şi copiii mici spitalizaţi cu atenţie.

Mecanismul de acţiune al ribavirinei nu este cunoscut. Cu toate acestea, spectrul larg antiviral al ribavirinei sugerează moduri multiple de acţiune.69 Nucleozida este bioactivată de kinazele virale şi celulare gazdă pentru a da monofosfat (RMP) şi trifosfat (RTP). RMP inhibă inozin monofosfat (IMP) dehidrogenaza, prevenind astfel conversia IMP în xantină monofosfat (XMP). XMP este necesar pentru sinteza guanozin trifosfat (GTP). RTP inhibă ARN polimerazele virale. De asemenea, previne acoperirea finală a ARNm viral prin inhibarea guanil-V7-metiltransferazei. Apariţia rezistenţei virale la ribavirină nu a fost documentată.

Ribavirina apare ca un solid alb, cristalin, polimorf, solubil în apă şi stabil chimic. Este furnizat sub formă de pulbere pentru a fi reconstituit într-un aerosol apos care conţine 20 mg/mL apă sterilă. Aerosolul este administrat cu un generator de aerosoli cu particule mici (SPAG). Deteriorarea funcţiei respiratorii, pneumonie bacteriană, pneumotorax şi apnee au fost raportate la sugarii şi copiii grav bolnavi cu infecţie cu RSV. Rolul ribavirinei în aceste evenimente nu a fost determinat. Au fost raportate anemie, dureri de cap, dureri abdominale şi letargie la pacienţii cărora li s-a administrat ribavirină orală.

Utilizările neetichetate ale ribavirinei includ tratamentul cu aerosoli al gripei de tip A şi B şi tratamentul oral al hepatitei, herpesului genital şi febrei Lassa. Ribavirina nu protejează celulele împotriva efectelor citotoxice ale virusului SIDA.

O AGENŢI MAI NOI PENTRU TRATAMENT

A INFECŢIEI HIV

Când HIV-1 a fost caracterizat şi identificat ca agent cauzal al SIDA în 1983, 70,71 de oameni de ştiinţă din întreaga lume s-au alăturat în căutarea unei preveniri sau a vindecării bolii. Cartografierea genomului HIV-1 şi elucidarea ciclului de replicare al virusului au furnizat informaţii cheie.72 Ţintele biochimice, dintre care multe sunt proteine implicate în ciclul de replicare al virusului, au fost donate şi secvenţiate. Acestea au fost utilizate pentru a dezvolta teste rapide, bazate pe mecanisme, pentru virus, pentru a completa ecranele de cultură de ţesut pentru întreg virusul. Câţiva dintre paşii biochimici care au fost caracterizaţi au servit drept ţinte pentru candidaţii clinici, precum şi pentru medicamentele autorizate cu succes.73,74

În ciuda numeroaselor progrese în înţelegerea virusului HIV şi a tratamentului acestuia, nu există încă un remediu pentru infecţie. Rezistenţa emergentă75 la medicamentele dovedite clinic, cum ar fi inhibitorii RT şi IP, a complicat imaginea ţintelor terapeutice bune. Ideea utilizării unui vaccin ca instrument terapeutic a fost complicată de faptul că vaccinul aparent îşi poate modula structurile antigenice în starea sa infecţioasă cronică.76

Vaccinuri

Cronologia dezvoltării şi utilizării vaccinurilor în secolul al XX-lea este doar un miracol medical. Boli precum variola şi poliomielita, care odinioară au devastat populaţii mari, au devenit amintiri îndepărtate. Tehnica de sensibilizare a sistemului imunitar uman prin expunerea la un antigen astfel încât să fie generat un răspuns anamnestic la expunerea ulterioară pare destul de simplă la suprafaţă. Prin urmare, este firesc să se încerce o abordare vaccinală pentru prevenirea SIDA. Succesele obţinute până acum au implicat vaccinuri vii/atenuate sau ucise cu celule întregi şi, în vremuri mai recente, proteine de înveliş recombinante.

Succesele vaccinurilor cu virusul viu/atenuat (virulenţă scăzută), virusul întreg ucis sau tipurile de proteine de înveliş recombinant au implicat în primul rând boli virale acute în care o infecţie naturală şi o recuperare duc la imunitate pe termen lung.

Acest tip de imunitate este de tip umoral sau mediat de anticorpi şi stă la baza succeselor în imunizarea populaţiei umane. Organismele cauzatoare ale infecţiilor cronice nu răspund la vaccinuri. Virusul SIDA provoacă o boală cronică în care infecţia persistă în ciuda unui răspuns puternic de anticorpi la virus (cel puţin iniţial, HIV poate ocoli răspunsul umoral la infecţie atacând şi ucigând celulele T CD4+). Aceste celule T, cunoscute şi sub denumirea de celule T-helper, reglează răspunsul imun. Prin eradicarea celulelor CD4+, virusul HIV distruge eficient sistemul imunitar. Răspunsurile imune mediate de celule sunt esenţiale pentru prevenirea şi tratamentul infecţiei cu HIV. Pentru a fi eficient, un vaccin împotriva HIV trebuie să provoace un răspuns imun celular adecvat în plus faţă de un răspuns umoral. Cu alte cuvinte, vaccinul trebuie să aibă potenţialul de a acţiona asupra ambelor ramuri ale sistemului imunitar.

Lucrările iniţiale privind dezvoltarea vaccinului s-au concentrat pe variante izotipice ale glicoproteinei gp120 ale anvelopei HIV obţinute prin tehnici ADN recombinant. Această ţintă a fost aleasă din cauza preocupărilor legate de siguranţa vaccinurilor vii/atenuate. Glicoproteina gp120 este o proteină de înveliş şi, dacă se acordă mare grijă, se poate obţine un vaccin fără virus. Mai mult decât atât, glicoproteina gp120 este ţinta principală pentru neutralizarea anticorpilor asociaţi cu primul pas (de ataşament) în infecţia cu HIV.77 Vaccinurile timpurii au fost atât de ineficiente încât National Institutes of Health au suspendat planurile pentru studii clinice masive la indivizi cu risc ridicat.78 Există mai multe motive pentru care vaccinul a eşuat.79 Există mai multe subtipuri ale virusului; virusul poate infecta atât prin forme libere, cât şi prin forme asociate celulelor; virusul şi-a demonstrat propriile proprietăţi imunosupresoare, imunopatologice şi de îmbunătăţire a infecţiei ale părţilor glicoproteinei învelişului; iar vaccinurile nu au reuşit să stimuleze şi să menţină un nivel suficient de ridicat de imunitate pentru a fi eficiente.

Eşecul primei generaţii de vaccinuri SIDA a condus la o reexaminare a întregului efort de vaccinare SIDA.79 Ca ghid pentru eforturile de cercetare, au fost dezvoltate mai multe criterii pentru un vaccin SIDA „ideal”. Vaccinul ideal împotriva SIDA ar trebui (a) să fie sigur, (b) să provoace un răspuns imun protector la o proporţie ridicată de indivizi vaccinaţi, (c)

să stimuleze atât ramurile celulare, cât şi umorale ale sistemului imunitar, (d) să protejeze componentele împotriva tuturor subtipurilor majore de HIV, (e) să inducă o protecţie de lungă durată, (f) să inducă imunitatea locală atât la nivelul mucoasei genitale, cât şi la nivel mondial. Nu se ştie încă cât de bine vor îndeplini vaccinurile SIDA din a doua generaţie criteriile descrise anterior sau când s-ar putea primi aprobarea pentru utilizare pe scară largă la om.

O nouă eră în tratamentul SIDA şi ARC a fost inaugurată odată cu apariţia unor inhibitori puternici ai HIV, utili din punct de vedere clinic. Pentru prima dată în istoria SIDA, rata mortalităţii s-a inversat. Există mai multe clase diferite de medicamente care pot fi utilizate pentru a trata infecţia cu HIV. Acestea sunt INRT, INNRT, IP HIV, inhibitori de intrare HIV şi inhibitori de integrază HIV (IN). În prezent, cel puţin 14 agenţi antiretrovirali aparţinând la trei clase distincte (NRTI, INNRT, IP) au fost autorizaţi pentru utilizare la pacienţi din Statele Unite. Toţi aceşti agenţi sunt limitaţi de dezvoltarea rapidă a rezistenţei şi a rezistenţei încrucişate; atât de frecvent, trei medicamente sunt utilizate în acelaşi timp, fiecare acţionând la un punct diferit în replicarea HIV. Aceste medicamente pot produce reduceri dramatice ale încărcăturii virale, dar în cele din urmă, pe măsură ce se dezvoltă rezistenţa, virusul se reafirmă.

Inhibitori nonnucleozidici de revers transcriptază

HIV-1 RT clonat facilitează studiul efectelor unui nou compus asupra cineticii enzimei. Analiza aleatorie a inventarelor chimice de către industria farmaceutică a condus la descoperirea mai multor INNRT ale enzimei. Aceşti inhibitori reprezintă mai multe clase distincte structural. INNRT-urile au câteva proprietăţi biochimice şi farmacologice comune.74,80,81 Spre deosebire de antimetaboliţii nucleozidici, INNRT-urile nu necesită bioactivare de către kinaze pentru a produce esteri fosfat. Ele nu sunt încorporate în lanţul ADN în creştere. În schimb, ei se leagă la un situs alosteric care este diferit de situsul de legare a substratului (nucleozid trifosfat) al RT. Inhibitorul se poate combina cu enzima liberă sau legată de substrat, interferând cu acţiunea ambelor. O astfel de legare distorsionează enzima, astfel încât nu poate forma complexul enzimă-substrat la viteza sa normală şi, odată format, complexul nu se descompune la viteza normală pentru a produce produse. Creşterea concentraţiei substratului nu inversează aceste efecte. Prin urmare, INNRT-urile prezintă un model clasic de inhibare necompetitivă cu enzima.

INNRT-urile sunt extrem de puternice în testele de cultură celulară in vitro şi inhibă HIV-1 la concentraţii nanomolare. INNRT inhibă selectiv RT; nu inhibă RT-urile altor retrovirusuri, inclusiv HIV-2 şi virusul imunodeficienţei simiane (SIV). INNRT-urile au indici terapeutici înalţi (spre deosebire de nucleozide) şi nu inhibă ADN polimerazele de mamifere. Este de aşteptat ca INRT-urile şi INNRT-urile să prezinte un efect sinergic asupra HIV, deoarece interacţionează cu diferite mecanisme ale enzimei. Problema principală cu INNRT este apariţia rapidă a rezistenţei în rândul izolaţilor HIV.75 Rezistenţa este rezultatul mutaţiilor punctuale ale genei care codifică enzima. Rezistența încrucișată între INNRT diferite din punct de vedere structural este mai frecventă decât între INNRT şi INRT. În viitor, utilizarea clinică a INNRT este de aşteptat să utilizeze combinaţii cu nucleozidele pentru a reduce

toxicitatea pentru acestea din urmă, pentru a profita de efectele aditive sau sinergice şi pentru a reduce apariţia rezistenţei virale. efavirenz84 a fost aprobat pentru utilizare în combinaţie cu INRT, cum ar fi AZT, pentru tratamentul infecţiei cu HIV. Numeroase altele, inclusiv derivatul de chinoxalină GW-420867X84, analogul de tetrahidroimidazobenzodiazpinonă (TIBO) R-82913,85 şi calanolida-A84 sunt în studii clinice.

Nevirapină

Nevirapina (Viramune)82 este absorbită în proporţie de peste 90% pe cale orală şi este larg distribuită în organism. Se distribuie bine în laptele matern şi traversează placenta. Concentraţiile transplacentare sunt de aproximativ 50% cele ale serului. Medicamentul este transformat pe scară largă de către citocromul P450 (CYP) în metaboliţi hidroxilaţi inactivi; poate suferi reciclare enterohepatică.

Timpul de înjumătăţire scade de la 45 la 23 de ore pe o perioadă de 2 până la 4 săptămâni din cauza autoinducţiei. Eliminarea are loc prin rinichi, cu mai puţin de 3% din compusul părinte excretat prin urină.82 Formele de dozare sunt furnizate sub formă de suspensie orală de 50 mg/5 ml şi comprimat de 200 mg.

delavirdină

Delavirdina (Rescriptor)83 trebuie utilizată cu cel puţin doi agenţi antiretrovirali suplimentari pentru a trata infecţiile cu HIV-1. Absorbţia orală a delavirdinei este rapidă, iar concentraţiile plasmatice maxime se dezvoltă în 1 oră. Metabolismul extins are loc în ficat de către izoenzima CYP 3A (CYP3A) sau, eventual, CYP2D6. Biodisponibilitatea este de 85%. Spre deosebire de nevirapină, care se leagă de proteine în proporţie de 48%, delavirdina se leagă de proteine în proporţie de peste 98%. Timpul de înjumătăţire este de 2 până la 11 ore, iar eliminarea este de 44% în fecale, 51% în urină şi mai puţin de 5% nemodificată în urină. Delavirdina îşi induce propriul metabolism.83 Formele de dozare orală sunt furnizate sub formă de capsulă de 200 mg şi tabletă de 100 mg.

Efavirenz

Efavirenz (Sustiva)84 este, de asemenea, obligatoriu pentru utilizare cu cel puţin alţi doi agenţi antiretrovirali. Compusul este legat de proteine în proporţie de peste 99%, iar concentraţiile de LCR depăşesc fracţia liberă din ser. Metabolismul are loc în ficat. Timpul de înjumătăţire al unei doze unice de efavirenz este de 52 până la 76 de ore şi de 40 până la 55 de ore după doze multiple (medicamentul îşi induce propriul metabolism). Concentraţia maximă este atinsă în 3 până la 8 ore. Eliminarea este de 14% până la 34% în urină (sub

formă de metaboliţi) şi 16% până la 41% în fecale (în primul rând sub formă de efavirenz).84 Forma de dozare orală este furnizată sub formă de capsulă.

Inhibitori de protează HIV

O ţintă biochimică unică în ciclul de replicare HIV-1 a fost dezvăluită atunci când proteaza HIV a fost donată şi exprimată86,87 în Escherichia coli. Proteaza HIV este o enzimă care scindează propeptidele gag-pro pentru a produce enzime active care funcţionează în maturarea şi propagarea noului virus. Proteaza activă catalitic este un dimer simetric din două subunităţi identice de 99 de aminoacizi, fiecare contribuind cu triada Asp-Thr-Gly la situsul activ.86,87 Homodimerul este spre deosebire de aspartil proteazele monomerice (renină, pepsină, catepsină D), care au, de asemenea, specificităţi diferite de substrat. Proiectele unor inhibitori86,87 pentru proteaza HIV-1 exploatează simetria C2 a enzimei. Proteaza HIV-1 are specificitate de situs activ pentru triada Tyr-Phe-Pro în unitatea Ser-(Thr)-Xaa-Xaa-Tyr-Phe-Pro, unde Xaa este un aminoacid arbitrar.

PI HIV sunt concepute pentru a imita starea de tranziţie a hidrolizei la locul activ; aceşti compuşi se numesc inhibitori analogi. Hidroliza unei legături peptidice are loc printr-o stare de tranziţie care este hibridizată cu sp3 şi, prin urmare, tetraedrică. Inhibitorii analogi posedă un centru hibridizat sp3 preexistent care va fi atras în situsul activ (se speră cu afinitate mare) dar nu va fi scindabil de către enzimă. Acest principiu a fost folosit pentru a prepara sute de inhibitori potenţial utili ai stării de tranziţie.86,87 Din păcate, foarte puţini dintre aceştia sunt probabil candidaţi de succes clinic pentru tratamentul infecţiei cu HIV. Deoarece IP HIV au scopul de a opri replicarea virusului la etapa de maturare pentru a preveni răspândirea infecţiei celulare, aceştia ar trebui să aibă o bună biodisponibilitate orală şi o durată de acţiune relativ lungă. Un timp de înjumătăţire lung este, de asemenea, de dorit din cauza dezvoltării cunoscute a rezistenţei HIV sub presiune antivirală selectivă.74,75 Rezistenţa se dezvoltă prin mutaţii punctuale.

Majoritatea PI timpurii sunt structuri asemănătoare dipeptidelor sau tripeptidelor cu greutate moleculară mare, în general cu solubilitate scăzută în apă. Biodisponibilitatea acestor compuşi este scăzută, iar timpul de înjumătăţire al eliminării este foarte scurt din cauza hidrolizei sau metabolismului hepatic.88 Strategiile care vizează creşterea solubilităţii în apă şi a stabilităţii metabolice au condus la dezvoltarea mai multor candidaţi clinici foarte promiţători. Saquinavir (Invirase),81 indinavir (Crixivan),89 ritonavir (Norvir),90 nelfinavir (Viracept)91 şi amprenavir (Agenerase)92 au fost aprobate pentru tratamentul pacienţilor infectaţi cu HIV. Câţiva alţii sunt în studii clinice.

Există o precauţie importantă pentru utilizarea PI. Ca o clasă, ele provoacă dislipidemie, care include colesterol şi trigliceride crescute şi o redistribuire a grăsimii corporale la nivel central pentru a provoca cocoaşa de bivol, atrofie facială şi mărire a sânilor. Aceşti agenţi provoacă şi hiperglicemie.

Saquinavir

Saquinavir (Invirase)89 este bine tolerat după administrare orală. Absorbția saquinavirului este slabă, dar crește cu o masă grasă. Medicamentul nu se distribuie în LCR și se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 98%. Saquinavirul este metabolizat pe scară largă prin efectul de primă trecere. Biodisponibilitatea este de 4% pentru o capsulă tare și de 12% până la 15% pentru o capsulă moale. Saquinavirul scade nivelul antigenului p24 la pacienții infectați cu HIV, crește numărul de CD4+ și exercită un efect antiviral sinergic atunci când este combinat cu inhibitori de RT, cum ar fi AZT și ddC.93-95 Deși rezistența HIV-1 la saquinavir și alte PL HIV apare in vivo, se crede că este mai puțin stringentă decât inhibitorii RT69 și mai puțin. Cu toate acestea, rezistența încrucișată între diferiți IP HIV pare a fi comună și aditivă,97 sugerând că utilizarea combinațiilor de inhibitori din această clasă nu ar constitui o prescriere rațională. Medicamentul trebuie utilizat în combinație cu cel puțin alte două medicamente antiretrovirale pentru a minimiza rezistența. Formele de dozare sunt Invirase (capsula tare) și Fortovase (capsulă moale).

Ritonavir, Amprenavir și Nelfinavir

Ritonavir (Norvir),98 amprenavir (Agenerase),99 și nelfinavir (Viracept)100 au proprietăți similare și avertismente. Toate cauzează dislipidemie și au o mulțime de interacțiuni medicamentoase, în principal pentru că inhibă CYP3A4. Acești agenți trebuie să fie întotdeauna utilizați cu cel puțin alți doi agenți antiretrovirali. Utilizați corespunzător, IP sunt o parte importantă a terapiei HIV.

Lopinavir

Lopinavir este un inhibitor de protează care a fost aprobat pentru utilizare în asociere cu ritonavir pentru pacienții cu HIV care nu au răspuns la alte modalități de tratament. Lopinavirul este utilizat în exces față de ritonavir. Ritonavirul în cantități administrate nu are activitate antiretrovirală, Ritonavir inhibă metabolismul lopinavirului de către CYP3A4, determinând un nivel mai ridicat de lopinavir în sistem. Combinația este primul inhibitor de protează aprobat pentru pacienți de la vârsta de 6 luni.

Atazanavir

Atazanavir este un agent antiretroviral care a fost aprobat de FDA pentru utilizare în combinație cu alți agenți anti-RT pentru tratamentul infecțiilor cu HIV. Medicamentul este întotdeauna utilizat în combinație cu inhibitori RT.

fosamprenavir

Fosamprenavir este utilizat în asociere cu alte medicamente pentru HIV la pacienţii adulţi. Ca şi ceilalţi IP, acest compus este un promedicament care produce medicamentul activ la hidroliză. În acest caz, medicamentul activ este amprenavir, un inhibitor peptidomimetic al stării de tranziţie. Fosamprenavir este de obicei administrat în asociere cu inhibitori de RT.

Tipranavir

Tipranavirul este unic printre IP, deoarece nu este un compus peptidomimetic. Se pare că se leagă de situsul activ al proteazei HIV-1 la fel ca şi peptidomimeticele. Avantajul acestui agent este că, deoarece este o structură chimică diferită, rezistenţa încrucişată nu se dezvoltă în aceeaşi măsură ca cea observată cu peptidomimetice. Medicamentul se administrează cu o doză de rapel de ritonavir. Acest protocol inhibă CYP3A4, determinând creşterea nivelurilor de tipranavir.

Câţiva alţi inhibitori nonpeptidici ai proteazei HIV au fost dezvoltaţi ca urmare a două abordări foarte diferite. De exemplu, simetria C2 a situsului activ al enzimei a fost exploatată în proiectarea bazată pe structură a derivatului de uree ciclică simetrică DMP-323.101. Acest inhibitor a prezentat activitate puternică împotriva proteazei in vitro, activitate excelentă anti-HIV în cultura celulară şi biodisponibilitate promiţătoare la animalele experimentale. În studiile clinice de fază I, totuşi, biodisponibilitatea DMP-323 a fost slabă şi foarte variabilă, posibil din cauza solubilităţii sale scăzute în apă şi a unei fracţiuni mari de metabolism hepatic. Sinteza ulterioară a derivaţilor nesimetrici DMP-850101 (pagina 351) şi DMP-851101 a dat o potenţă antivirală in vitro comparabilă cu cea a IP deja aprobate. Aceştia au fost selectaţi ca candidaţi clinici pe baza farmacocineticii lor favorabile la câini. Într-o a doua abordare, screening-ul aleatoriu a inventarelor chimice a produs inhibitorul pe bază de 5,6-dihidropiran-2-onă102 PD-178390 (pagina 351). Acest compus, pe lângă faptul că are o potenţă bună împotriva proteazei HIV şi o activitate bună antiHIV în cultura celulară, prezintă o biodisponibilitate ridicată la animalele de experiment. PD-178390 pare să nu împărtăşească profilul de rezistenţă al celorlalţi IP şi nu a apărut niciun virus rezistent la compus, chiar şi în timpul selecţiei prelungite in vitro.

Capitolul 9 # Agenţii antivirali 351 membrana celulei gazdă. În plus faţă de interacţiunea receptorului gp120-chemokine, activitatea de fuziune a gp41 este în prezent explorată ca o ţintă nouă pentru terapia antiretrovială. Cel puţin un agent din fiecare clasă este în testare clinică.

Lianți pentru receptorii de chemokine

Cele mai multe izolate HIV-1 se bazează pe coreceptorul CCR5 pentru intrare (tulpini R5). În stadiile ulterioare ale bolii, totuşi, mai multe variante patogene de selecție ale virusului apar la aproximativ 40% dintre indivizi, care folosesc coreceptorul CXCR4 în plus faţă de CCR5 (tulpinile R5X4) sau doar receptorul CXCR4 (tulpinile X4). Compusul biciclam AMD-3100104 a fost primul compus identificat ca un inhibitor specific CXCR4 care interferează cu replicarea virusurilor X4, dar nu R5. Compusul se află în prezent în evaluări clinice de fază II. Este utilizat ca agent injectabil din cauza biodisponibilităţii sale limitate.

PD-178390

Dipeptidele PI care conţin acid 2-hidroxi-3-amino-4-arilbutanoic în schelele lor au prezentat rezultate preclinice promiţătoare. JE-2147103, care conţine fragmentul de alofenilnorstatin, a prezentat activitate anti-HIV puternică in vitro. JE-2147 pare să-şi păstreze pe deplin susceptibilitatea faţă de diferite tulpini de HIV rezistente la multiple IP aprobate şi prezintă o bună biodisponibilitate orală şi un profil farmacocinetic bun la două specii de animale. De asemenea, apariția rezistenței a fost întârziată considerabil cu JE-2147.

Inhibitori de intrare HIV

Intrarea HIV într-o celulă este un proces complex care implică mai multe interacţiuni specifice proteinelor membranare. Inițial, glicoproteina virală gp120 mediază ataşarea virusului prin legarea acestuia la cel puţin doi receptori membranari gazdă, CD4+ şi coreceptorul chemokinei. Această interacţiune bivalentă induce o schimbare conformațională a proteinei de fuziune virală gp41. Proteina gp41 acționează ca ancora pentru gp120 în virus. Odată cu schimbarea conformațională, învelişul viral fuzionează cu

Mai multe peptide de la 9 la 14-mer încărcate pozitiv au fost descrise ca fiind capabile să blocheze coreceptorul CXCR4. O moleculă mică, TAK-779,105 prezintă o afinitate mare de legare la coreceptorul CCR5, blocând în mod specific izolatele R5.

TAK-779

Inhibitori ai activităţii de fuziune GP41

Fuziunea învelişului viral HIV-1 cu membrana plasmatică a gazdei este mediată de gp41, o subunitate transmembranară a complexului subunităţii glicoproteice HIV-1. Pentafuside106 (T-20) este o peptidă 36-mer care este derivată din repetarea C-terminală a gp41. Pentafuzidul pare să inhibe formarea conformaţiei competente de fuziune a gp41 prin interferarea cu interacţiunea dintre repetarea sa C- şi N-terminală. Pentafuzidul este un inhibitor puternic al izolatelor clinice de HIV-1 şi se află în prezent în studii clinice.

Inhibitori de integrază

Au fost identificate două tipuri strâns legate de molecule mici care blochează transferul catenei catalizat de integraza recombinantă. Ambele tipuri prezintă activitate antivirală in vitro. Diketoacizii 107 inhibă transferul catenei catalizat de integraza recombinantă cu un IC50 mai mic de 0,1 m. Mutaţii care au conferit rezistenţă la dicetoacizii cartografiaţi în apropierea reziduurilor conservate din enzima IN. Această descoperire demonstrează că compuşii au un mecanism de acţiune foarte specific. Cristalografia cu raze X a derivatului tetrazol 108 legat a evidenţiat că inhibitorul a fost centrat în locul activ al IN în apropierea reziduurilor catalitice acide.

ARN cu interferenţă scurtă

Interferenţa ARN este un fenomen care a fost folosit recent ca o modalitate de a reduce la tăcere genele care fac parte din ciclurile de replicare virală. SiRNA-urile întrerup în mod specific funcţia genei şi opresc anumite aspecte ale unei boli. SiRNA-urile se găsesc în organisme superioare (eucariote) şi sunt, de obicei, duplexuri dublu catenare de ARN de aproximativ 21 de perechi de baze. În natură, aceste ARNsi sunt produse prin excizie dintr-o moleculă de ARN duplex părinte. SiRNA-urile instruiesc celulei să împartă mARN-uri specifice care au secvenţe identice ca şi ARNsi. Ca terapie antivirală, ideea ar fi ca siARN-urile să oprească sinteza mARN-urilor unui organism patogen. Terapiile antivirale siRNA pot fi adaptate pentru orice agent patogen dat. Utilizarea siRNA-urilor ca modalităţi terapeutice potenţiale este un domeniu foarte activ de cercetare în prezent.

Terapie antivirală combinată

Terapia antivirală combinată, în care un amestec de medicamente care posedă diferite mecanisme de acţiune, s-a dovedit a fi avantajoasă din mai multe motive. Efectul antiviral al combinaţiei este excelent, toxicităţile sunt scăzute, iar rezistenţa la orice medicament din combinaţie se dezvoltă lent. Rezistenţa la medicamente unice, cum ar fi amantadina, ganciclovir şi aciclovir este problematică. Administrarea unui anumit agent în combinaţie cu alte tipuri de medicamente întârzie dezvoltarea unei astfel de rezistenţe. Tratamentul combinat este deosebit de important în terapia antiretrovială.

Terapia antiretrovială tipică, așa cum este exemplificată prin tratamentul HIV, include combinații de INRT sau INNRT împreună cu IP. Cheia care face ca combinația să funcționeze este că medicamentele acționează pentru a inhiba replicarea virusului HIV în diferite etape ale ciclului infecţios viral. Inhibitorii RT (NRTI sau INNRT) previn formarea ARN sau sinteza proteinelor virale sau inactivează situsul catalitic al RT (NNRTI). PI acţionează odată ce provirusul se integrează în genele gazdei. Proteaza este necesară pentru a împărţi polipeptidele precursoare virale în virus nou. Combinația dintre RT şi PI este sinergică. Există multe combinații de două şi trei medicamente care au fost raportate a fi utile în diferite infecţii virale.

Ce este un virus ARN? Ce este un virus ADN? 7. Descrieţi clasa de agenţi pe care îi numim NRRTI.

Care este mecanismul de acţiune al unui medicament antiviral antimetabolit?

Ce este chimioprofilaxia? Cum aţi putea exercita chimioprofilaxia împotriva virusului gripal?

Care este mecanismul de acţiune al amantadinei?

Ce tipuri de medicamente sunt utilizate de obicei în terapia combinată a HIV?

Descrieţi inhibitorii de intrare HIV.

Cum îşi exercită mecanismul de acţiune inhibitorii de protează HIV?

REFERINȚE

Condit, RC: Principiile virologiei. În Knipe, DM, şi Howley, PM (eds.). Virologie fundamentală, ed. a IV-a. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 19.

Harrison, SC: Principiile structurii virale. În Knipe, DM, şi Howley, PM (eds.). Virologie fundamentală, ed. a IV-a. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 53.

Wagner, EK şi Hewlett, MJ (eds.): Basic Virology. Malden, MA, Blackwell Science, 1999, p. 12.

Wagner, EK şi Hewlett, MJ (eds.): Basic Virology. Malden, MA, Blackwell Science, 1999, p. 61.

Beale, JM, Jr.: Imunobiologice. În Block, JH şi Beale, JM, Jr. (eds.). Manualul lui Wilson şi Gisvold de chimie organică, medicinală şi farmaceutică, ed. a 11-a. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p. 10.

Freshney, RI: Cultura celulelor animale, ed. a 3-a. New York, Wiley-Liss, 1994.

Young, JAT: Intrarea virusului şi îndepărtarea acoperirii. În Knipe, DM, şi Howley, PM (eds.). Virologie fundamentală, ed. a IV-a. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 87.

Hunter, E.: Asamblarea virusului. În Knipe, DM, şi Howley, PM (eds.). Virologie fundamentală, ed. a IV-a. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 171.

Lamb, RA şi Choppin, RW: Annu. Rev. Biochim. 52:467, 1983.

Cann, AJ: Principiile virologiei moleculare, ed. a 3-a. New York, Academic Press, 2001, p. 114.

Tyler, KL şi Nathanson, N.: Patogeneza infecţiilor virale. În Knipe, DM, şi Howley, PM (eds.). Virologie fundamentală, ed. a IV-a. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 214-220.

Dimitrov, RS: Cell 91:721, 1997.

Dingwell, KS, Brunetti, CR, Hendricks, RL, şi colab.: J. Virol. 68:834, 1994.

Haywood, AM: J. Virol. 68:1, 1994.

Norkin, LC: Clin. Microbiol. Rev. 8:298-315, 1995.

Chesebro, B., Buller, R., Portis, J., şi colab.: J. Virol. 64:215, 1990.

Clapham, PR, Blanc, D. şi Weiss, RA: Virology 181:703, 1991.

Harrington, RD şi Geballe, AP: J. Virol. 67:5939, 1993.

Haywood, AM: J. Virol. 68:1, 1994.

Young, JAT: Intrarea virusului şi îndepărtarea acoperirii. În Knipe, DM, şi Howley, PM (eds.). Virologie fundamentală, ed. a IV-a. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 96

Wagner, EK şi Hewlett, MJ (eds.): Basic Virology. Malden, MA, Blackwell Science, 1999, p. 257

Mitsuya, H. şi Broder, S.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 83:1911, 1986.

Johnson, MA, şi colab.: J. Biol. Chim. 263:1534, 1988.

Kohl, NE, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 85:4686, 1988.

Hay, AJ: Semin. Virol. 3:21, 1992.

Hayden, FG, Belsche, RB, Clover, RD, şi colab.: N. Engl. J. Med. 321:1696, 1989.

Douglas, RG: N. Engl. J. Med. 322:443, 1990.

Capparelli, EV, Stevens, RC şi Chow, MS: Clin. Pharmacol. Acolo. 43:536, 1988.

Baron, S., et al.: Introducere în sistemul de interferon. În Baron, S., Dianzani, F., Stanton, G., et al. (eds.). Interferon: principii şi aplicaţii medicale. Galveston, Universitatea din Texas, Texas Medical Branch, 1992, pp. 1-15.

Sen, GC şi Ransohoff, RM: Adv. Virus Res. 42:57, 1993.

Bocci, V.: Proteazele HIV. În Baron, S., Dianzani, F., Stanton, G., et al. (eds.). Interferon: principii şi aplicaţii medicale. Galveston, Universitatea din Texas, Texas Medical Branch, 1992, pp. 417-425.

Prusoff, WH: Idoxuridina sau cum a început totul. În DeClerq, E. (ed.). Utilizarea clinică a medicamentelor antivirale. Norwell, MA, Martinus Nijhoff, 1988, p. 15-24.

Birch, şi colab.: J. Infect. Dis. 166:108, 1992.

Pavin-Langston, D., şi colab.: Adenozin Arabinoside: An Antiviral Agent. New York, Raven Press, 1975.

Schaeffer, HJ, şi colab.: Nature 272:583, 1978.

Weller, S., şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 54:595, 1993.

Sullivan, V., şi colab.: Nature 358:162, 1992.

Clair, MH, şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 25:191, 1984.

Faulds, D. şi Heel, RC: Drugs 39:597, 1990.

Vere Hodge, RA: Antiviral Chem. Chemother. 4:67, 1993.

Earnshaw, DL, et al.: Antimicrob. Agenti Chemother. 36:2747, 1992.

Alrabiah, FA şi Sachs, SL: Drugs 52:17, 1996.

Xiong, X., şi colab.: Biochem. Pharmacol. 51:1563, 1996.

Chrisp, P. şi Chessold, SP: Drugs 41:104, 1991.

Crumpacker, CS: Am. J. Med. 92 (Suppl. 2A): 25, 1992.

Jacobson, MA, şi colab.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 72:1130, 1991.

Lin, TS şi Prusoff, WH: J. Med. Chim. 21:109, 1978.

Mitsuya, H., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 82:7096, 1985.

Yarchoan, R., şi colab.: Lancet 1:575, 1986.

Furman, PA, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 873:8333, 1986.

St. Clair, MH, şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 31:1972, 1987.

Richman, DD, şi colab.: J. Infect. Dis. 164:1075, 1991.

Johnson, MA şi Fridland, A.: Mol. Pharmacol. 36:291, 1989.

McLaren, C., şi colab.: Antiviral Chem. Chemother. 2:321, 1991.

Johnson, VA, şi colab.: J. Infect. Dis. 164:646, 1991.

Knupp, CA, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 49:523, 1991.

Yarchoan, R., şi colab.: N. Engl. J. Med. 321:726, 1989.

Chen, C., Vazquez-Padua, M. şi Cheng, Y.: Mol. Pharmacol. 39:625, 1991.

Broder, S.: Am. J. Med. 88 (Suppl. 5B): 25, 1990.

Ho, HT şi Hitchcock, MJM: Antimicrob. Agenti Chemother. 33:844, 1989.

Huang, P., Farquhar, D. şi Plunkett, W.: J. Biol. Chim. 267:2817,

1992.

Browne, MJ, şi colab.: J. Infect. Dis. 167:21, 1993.

Van Leeuwen, R., şi colab.: J. Infect. Dis. 171:1166, 1995.

Pluda, JM, şi colab.: J. Infect. Dis. 171:1438, 1995.

Coates, JAV, et al.: Antimicrob. Agenti Chemother. 36:202,

1992.

Skalski, V., şi colab.: J. Biol. Chim. 268:23234, 1993.

Larder, BA, şi colab.: Science 269:696, 1995.

Sidwell, RW, şi colab.: Science 177:705, 1972.

Robins, RK: Chim. ing. Ştiri 27:28 ianuarie 1986.

Gallo, RC, şi colab.: Science 220:865, 1983.

Barre-Sinoussi, F., şi colab.: Science 220:868, 1983.

Haseltine, WA: FASEB J. 5:2349, 1991.

Yarchoan, R., Mitsuya, H. şi Broder, S.: Trends Pharmacol. Sci. 14:196, 1993.

DeClerq, E.: J. Med. Chim. 38:2491, 1995.

Richman, DD: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:149, 1993.

Cease, KB, şi Berzofsky, JA: Annu. Rev. Immunol. 12:923, 1994.

Lasky, LA, şi colab.: Science 23:209, 1986.

Cohen, J.: Science 264:1839, 1994.

Koff, WC: Science 266:1335, 1994.

Spence, RA, şi colab.: Science 267:988, 1995.

Vacca, JP, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 91:4096, 1994.

Merluzzi, UT, şi colab.: Science 250:1411, 1990.

Romero, DL: Drugs Future 19:7, 1994.

Pedersen, O., şi Pedersen, E.: Antiviral Chem. Chemother. 10:285, 1999.

Pialoux, G., şi colab.: Lancet 338:140, 1991.

Wlodawer, R. şi Erickson, JW: Annu. Rev. Biochim. 62:543,

1993.

Chow, YK, şi colab.: Nature 361:650, 1993.

Roberts, NA, şi colab.: Science 248:358, 1990.

Kun, EE, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 117:1181, 1995.

Kempf, DJ, et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 92:2484, 1995.

Nelfinavir. St. Louis, Fapte şi comparaţii, 2000, p. 1431.

Kageyama, S., şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 37:810,

1993.

Reich, SH, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 92:3298, 1995.

Johnson, VA, Merrill, DP, Chou, T.-C., şi colab.: J. Infect. Dis. 166:1143, 1992.

Craig, JC, şi colab.: Antiviral Chem. Chemother. 4:161, 1993.

Craig, JC, şi colab.: Antiviral Chem. Chemother. 4:335, 1993.

Condra, JH, şi colab.: Nature 374:569, 1995.

Wei, X., şi colab.: Nature 373:117, 1995.

Ho, DD, şi colab.: Nature 373:123, 1995.

Kageyama, S., şi colab.: Antimicrob. Agenti Chemother. 37:810, 1993.

DeLucca, G., şi colab.: Pharm. Biotehnologia. 11:257, 1998.

Prasad, J., şi colab.: Bioorg. Med. Chim. 7:2775, 1999.

Yoshimura, K., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 96:8675, 1999.

Hendrix, C., et al.: a 6-a Conferinţă despre retrovirusuri şi infecţii oportuniste, Abstr. 610, 1999.

Baba, M., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 96:5698, 1999.

Wild, C., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 91:9770, 1994.

Hazuda, D., şi colab.: Science 287:646, 2000.

Goldgur, Y., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 96:13040, 1999.

CAPITOLUL 1O

Agenţi antineoplazici

FORREST T. SMITH ŞI C. RANDALL CLARK

Agenţii antineoplazici descriu chimia, utilizarea, metabolismul şi profilurile efectelor adverse pentru agenţii de alchilare, antibiotice, produse naturale, antimetaboliţi şi inhibitori ai tirozin kinazei (TK) utilizaţi în tratamentul cancerului. Accentul a fost pus pe înţelegerea modului în care diviziunea celulară şi moartea celulelor sunt reglementate şi modul în care medicamentele pot influenţa aceste procese, precum şi modul în care celulele canceroase pot deveni rezistente la acţiunile antineoplazicelor. Subiecte precum apoptoza, alchilarea ADN-ului, speciile reactive de oxigen (ROS) şi rolul factorilor de creştere în controlul transcripţiei şi translaţiei sunt deosebit de importante în discuţia despre agenţii antineoplazici; cu toate acestea, într-un sens mai larg, este important ca farmaciştii să aprecieze rolul acestor subiecţi în alte câteva domenii, cum ar fi bolile neurodegenerative, mutagenitatea, toxicitatea cardiovasculară şi semnalizarea celulară.

0 INTRODUCERE

Societatea Americană de Cancer defineşte cancerul ca un grup de boli caracterizate prin creşterea necontrolată, iar răspândirea celulelor anormale care nu sunt tratate poate duce la moarte. Legat de această definiţie este termenul neoplazie, care este creşterea necontrolată a ţesutului nou, al cărui produs este cunoscut sub numele de tumoră, iar aceste tumori pot fi fie maligne, fie benigne. Tumorile maligne au capacitatea de a invada ţesuturile înconjurătoare şi de a se deplasa în locuri îndepărtate ale corpului într-un proces cunoscut sub numele de metastază; caracteristici pe care tumorile benigne nu le posedă. Tratamentul

tumorilor maligne sau al cancerului a implicat în general îndepărtarea inițială chirurgicală urmată de radiații și/sau chimioterapie, dacă este necesar. În acele cazuri în care îndepărtarea chirurgicală completă nu este fezabilă, radiațiile și chimioterapia devin singurele opțiuni disponibile. Termenul de chimioterapie, în sensul cel mai strict, se referă la medicamentele care sunt folosite pentru a ucide celulele și include atât antibioticele, cât și agenții utilizați în tratamentul cancerului, dar este adesea folosit pentru a se referi exclusiv la agenți anticancerigen cunoscuți și sub denumirea de antineoplazice. Chimioterapia tradițională s-a bazat pe principiul toxicității selective; cu toate acestea, acest lucru a fost dificil de realizat în cazul celulelor canceroase, deoarece aceste celule utilizează căile biochimice utilizate de celulele normale. În multe cazuri, agenții au încercat să exploateze ratele crescute de proliferare a celulelor canceroase în comparație cu celulele normale. Acest lucru a fost dificil de realizat chiar și într-un sens relativ, deoarece, în parte, din cauza faptului că nu tot țesutul normal este lent proliferativ și, dimpotrivă, nu toate celulele canceroase sunt foarte proliferative.

Cunoașterea sporită a comunicării intercelulare și intracelulare a condus la dezvoltarea mai multor agenți mai noi care au demonstrat o anumită eficacitate în tratarea mai multor tipuri de cancer, în special atunci când sunt utilizați în combinație cu agenți mai tradiționali. Acestea au inclus câțiva anticorpi monoclonali care vizează supraproducția de receptori ai factorului de creștere și inhibitori TK care vizează procesul de transducție implicat în stimularea factorului de creștere.

Progresul împotriva bolii neoplazice a fost, de asemenea, mult ajutat de detectarea precoce rezultată din creșterea gradului de conștientizare a publicului și diagnosticarea îmbunătățită. Ca urmare, neoplasmele sunt adesea detectate înainte de a avea șansa de a metastaza și de a deveni mai dificil de tratat. Chirurgia urmată de chimioterapie este adesea eficientă în realizarea unei supraviețuiri de 5 ani în cancerele care sunt descoperite devreme și nu au metastazat. Abordarea tratamentului depinde de amploarea bolii și de așa-numitul stadiu. Există mai multe metode de stadializare, inclusiv sistemul TNM utilizat în mod obișnuit, în care T-tumora, N-afectarea ganglionilor limfatici și M-metastaza. În acest sistem, T și N sunt urmate de numere (1, 2, 3 etc.) pentru a indica dimensiunea tumorii și, respectiv, gradul de implicare a ganglionilor limfatici, unde un număr mai mare este asociat cu o boală mai avansată. M este urmat fie de „0” pentru a indica că metastaza nu a avut loc, fie de „1” pentru a indica faptul că a avut loc. Un sistem alternativ utilizează denumiri de la stadiul 0 la stadiul IV, cu numere mai mari indicând progresia bolii. În acest sistem, stadiul IV indică faptul că tumora primară a metastazat.

Chiar și cu toate progresele, progresul în multe cazuri a fost foarte lent. Comparând ratele de supraviețuire la 5 ani pentru pacienții cu cancer pancreatic diagnosticați între 1975 și 1977, cu cei diagnosticați între 1996 și 2003, rata a crescut de la 2% la doar 5%. Rata de supraviețuire la cinci ani pentru pacienții cu cancer pulmonar a crescut de la 13% la 16% în același interval. Este evident că aceste rezultate nu reprezintă un progres extraordinar în aceste tipuri de cancer, iar o parte din creștere poate fi atribuită unei conștientizări sporite a publicului și unor metode mai bune de diagnosticare care au permis detectarea mai

devreme. Acest lucru este important deoarece data de începere în calcularea ratei de supravieţuire pe 5 ani este ziua detecţiei iniţiale. Această lipsă de progres în cancerul pulmonar este deosebit de nefastă, deoarece Societatea Americană de Cancer estimează că cancerul pulmonar va reprezenta cel mai mare procent de decese cauzate de cancer în 2008.1

Ca parte a definiţiei, cancerul este un grup de boli şi acestea au fost grupate în mod tradiţional în funcţie de organul din care a apărut cancerul. Chiar şi această grupare este oarecum înşelătoare, deoarece toate cancerele unui anumit organ pot să nu fie cauzate de aceleaşi modificări genetice. Acest lucru are consecinţe importante pentru terapie, deoarece capacitatea de a răspunde la un agent chimioterapeutic este parţial dependentă de anomalia genetică care apare în celulă.

Principalul factor de risc pentru majoritatea cancerelor este vârsta. Există cu siguranţă şi alţi factori de risc, cum ar fi expunerea la toxine din mediu, dar în general, pe măsură ce apare îmbătrânirea, şansa de a dezvolta cancer creşte. Acest lucru este legat de componenta genetică a cancerului, astfel încât de fiecare dată când o celulă se divide, există o mică şansă ca o celulă canceroasă aberantă să apară ca urmare a mutaţiei sau translocării ADN-ului. Aceasta este cumulativă, astfel încât şansele să crească odată cu creşterea numărului de diviziuni celulare şi, prin urmare, cu vârsta.

Creşterea şi proliferarea celulară normală sunt, în general, determinate de factori externi celulei. Semnalele mitogenice, cum ar fi hormonii şi factorii de creştere, direcţionează celula să sufere mitoză şi sunt în general eliberate din alte ţesuturi, creând un sistem de control şi echilibru în care niciun tip de celulă nu are voie să prolifereze într-o manieră necontrolată. În celulele canceroase, acest sistem poate fi perturbat în mai multe moduri. De exemplu, unele celule pot dobândi capacitatea de a-şi sintetiza propriii factori de creştere într-un proces cunoscut sub numele de semnalizare autocrină. De asemenea, este posibil ca celulele să-şi piardă total cerinţele pentru factorii de creştere şi să fie încă capabile să prolifereze. Există numeroase moduri în care acest lucru se poate întâmpla. De exemplu, procesele de transducţie a semnalului în care interacţiunea unui factor de creştere şi receptorul său este tradusă în diviziune celulară pot deveni permanent activate în orice punct de-a lungul lanţului sau în mai multe puncte. În centrul acestei idei este conceptul de oncogene sau gene producătoare de cancer, ale căror produse pot fi responsabile pentru aceste tipuri de modificări. Oncogenele în sine nu sunt prezente în mod normal în genom; cu toate acestea, precursori cunoscuţi ca proto-oncogene sunt frecvent observaţi. Modificările acestor proto-oncogene prin mutaţie sau translocare pot duce la transformarea lor într-o oncogenă şi dezvoltarea cancerului. Câteva dintre acestea sunt enumerate în Tabelul 10.1, dar trebuie reţinut că, deşi conversia oricărei proto-oncogene particulare într-o oncogenă poate fi asociată cu un anumit cancer, nu este observată la toţi pacienţii care dezvoltă acest tip de cancer.

Procesul de diviziune celulară are loc printr-o serie de faze care, în mod colectiv, sunt cunoscute sub numele de ciclu celular. Începând din faza G1 pentru decalajul 1 sau de creştere 1, se sintetizează enzimele necesare pentru replicarea ADN-ului (Fig. 10.1).

Alternativ, celulele pot intra în faza G0 în care nu se pregătesc pentru diviziunea celulară, ci desfăşoară procese metabolice normale. Intrarea în G0 (uneori denumită senescenţă) nu este un proces ireversibil; cu toate acestea, unii

TABELUL 10.1 Oncogene selectate şi cancerul uman asociat

celule precum celulele nervoase nu se divid niciodată. Dacă celula urmează să fie supusă diviziunii, aceasta va progresa în faza S în care ADN-ul este replicat. Aceasta este urmată de faza G2, în timpul căreia are loc sinteza proteinelor suplimentare, inclusiv formarea microtubulilor. Urmează faza M, care este subdivizată în profază, metafază, anafază şi telofază, în care ADN-ul este segregat şi are loc diviziunea celulară. Pe parcursul întregului ciclu, trecerea de la o fază la alta este condusă de proteinele cunoscute sub numele de cicline şi kinazele dependente de ciclină (CDKs) asociate acestora. Există mai multe subtipuri de cicline cu CDK-urile lor, ale căror concentraţii se modifică sau ciclează pe măsură ce celula trece de la faza G1 la faza M, iar această schimbare a concentraţiei este asociată cu mutarea celulei în faza următoare. Ciclinele de tip D asociate cu CDK4/6 sunt în concentraţie mare în timpul fazei G1, iar formarea lor este sub controlul factorilor externi de creştere. Ulterior, ciclinele de tip D ajută la formarea ciclinei E cu CDK2, care conduce celula din faza G1 în faza S. Aceasta este urmată de formarea ciclinelor de tip A şi B cu CDK-urile lor, care împing celula în G2 şi, ulterior, în M.

Progresia prin ciclul celular este un proces extrem de reglementat, iar celula se monitorizează în mod constant pentru a se asigura că enzimele necesare sunt prezente şi genomul este intact. Dacă se întâlnesc probleme, celula poate fi încetinită din progres sau poate suferi moartea celulară programată, cunoscută şi sub numele de apoptoză. Reglarea celulei prin ciclul celular este funcţia proteinelor supresoare tumorale, cum ar fi proteina retinoblastom (Rb), p21Cip1 şi p53.2 Deosebit de important în acest sens este p53, uneori denumit gardianul celulei, funcţionează ca un factor de transcripţie şi poate activa gene, ale căror produse sunt implicate în repararea ADN-ului. Când deteriorarea devine prea severă pentru a fi reparată, p53 poate direcţiona celula să moară. Unul dintre cele mai bune exemple în acest sens este văzut în timpul expunerii excesive la soare. Daunele UV pe care le-a suferit pielea sunt detectate de p53, iar celulele suferă apoptoză cu exfolierea rezultată a pielii moarte.3 Activarea p53 poate apărea ca răspuns la diferite stresuri care cauzează deteriorarea genomului, dar s-a descoperit că în multe celule canceroase, p53 şi alte gene supresoare de tumori nu funcţionează. Deşi o celulă normală ar suferi apoptoză în această situaţie, celulele canceroase continuă să supravieţuiască şi pot muta mai uşor, deoarece sistemul de control şi echilibru genetic nu mai este în vigoare.

Procesul de apoptoză poate avea loc atât pe o cale intrinsecă, cât şi pe o cale extrinsecă (Fig. 10.2). Calea intrinsecă începe atunci când citocromul c este eliberat din mitocondrie prin

canalele prezente în membrana mitocondrială. Starea acestui canal este controlată de mai multe proteine diferite, astfel încât deschiderea este stimulată de produsele proapoptotice p53 Bad, Bax şi Bid şi închiderea este stimulată de proteinele antiapoptotice Bcl-2 şi Bcl-XL. Deschiderea canalului eliberează citocromul c în citoplasmă unde se combină cu moleculele de factor 1 de activare a proteazei apoptotice (apaf-1) pentru a forma o structură asemănătoare unei roţi de şapte spiţe cunoscută sub numele de apoptozom. Aceasta se leagă apoi şi activează caspaza-9, care activează enzime caspaze suplimentare în cascadă. Enzimele caspazei scindează numeroase proteine din interiorul celulei, ducând la schimbări morfologice profunde şi la moartea celulei.

Calea extrinsecă este activată atunci când liganzii familiei de proteine ale factorului de necroză tumorală (TNF-a, FasL, TRAIL) interacţionează cu aşa-numiţii receptori de moarte (FAS, DR3-5, TNFR1) prezenţi pe suprafaţa celulei. Această interacţiune serveşte la ascunderea procaspazei la caspaza-8/10 activă, care este capabilă să activeze direct caspazele călăului, iar în acest proces, Bid proapoptotic este activat de caspaza-8, care deschide canalul mitocondrial permiţând eliberarea citocromului c. Acesta funcţionează apoi aşa cum a avut în calea intrinsecă pentru a forma apoptozomul.

Capacitatea medicamentelor de a ucide celulele canceroase este, în general, considerată a fi datorită capacităţii lor de a induce procesul de apoptoză. În terapia cu doze mari, moartea celulară poate apărea prin necroză, dar aceasta este şi toxică pentru pacient. Într-un sens general, antineoplazicele vizează ADN-ul sau procesul de replicare a ADN-ului şi stimulează apoptoza, dar mecanismele exacte prin care are loc această stimulare nu sunt cunoscute cu certitudine. Eficacitatea agenţilor este redusă în celulele în care apoptoza nu reuşeşte să apară în mod corespunzător, iar aceasta este o proprietate a multor celule canceroase. Celule normale cu apoptoză complet funcţională

mecanismele pot deveni apoi susceptibile la acţiunea antineoplazicelor crescând toxicitatea agenţilor.

Clasele de droguri

Agenţi de alchilare

Agenţii de alchilare sunt o clasă de medicamente care sunt capabile să formeze legături covalente cu biomolecule importante. Ţintele majore ale acţiunii medicamentului sunt grupările nucleofile prezente pe ADN (în special poziţia 7 a guaninei); cu toate acestea, proteinele şi ARN-ul printre altele pot fi, de asemenea, alchilate. Se crede că alchilarea ADN-ului duce la moartea celulelor, deşi mecanismul exact este incert. Mecanismele potenţiale ale morţii celulare includ activarea apoptozei cauzate de activarea p53 şi întreruperea funcţiei şablon a ADN-ului. În multe cazuri, totuşi, celulele canceroase au p53 disfuncţional, astfel încât, deşi celula nu a fost capabilă să se reproducă fără erori de ADN, moartea celulei prin apoptoză nu are loc. În acest fel, celulele canceroase pot deveni rezistente la efectele

agenţilor de alchilare. O altă posibilitate este ca celulele canceroase, ca şi celulele normale, să aibă diferite mecanisme prin care bazele ADN alchilate pot fi excizate.

Perturbarea funcţiei şablon a ADN-ului poate avea mai multe efecte. Există mai multe situsuri nucleofile potenţiale pe ADN, care sunt susceptibile la atacul electrofil de către un agent de alchilare (N-2, N-3 şi N-7 de guanină, N-1, N-3 şi N-7 de adenină, 0-6 de timină, N-3 de citozină). Cel mai important dintre aceştia pentru mulţi agenţi de alchilare este poziţia N-7 a guaninei a cărei nucleofilitate poate fi îmbunătăţită de resturile de guanină adiacente. Alchilarea transformă baza într-o grupare fugară eficientă, astfel încât atacul apei duce la depurinare şi la pierderea informaţiilor genetice dacă depurinarea rezultată nu este reparată de celulă (Schema 10.1). În plus, alchilarea s-a propus să conducă la o împerechere de baze alterată departe de legăturile de hidrogen GC: AT normale din cauza modificărilor tautomerizării.4 Alchilarea duce, de asemenea, la o aciditate crescută a azotului N-1, reducând pKa de la 9 la 7 la 8, dând naştere unei forme zwitterionice care, de asemenea, se poate împerechea greşit. Pentru acei agenţi care posedă două funcţionalităţi reactive, atât intercatenele cât şi intracatenele devin posibile. Când apar legături între catenele, separarea celor două catene în timpul replicării este împiedicată şi, prin urmare, replicarea este blocată.

Majoritatea agenţilor de alchilare utilizaţi în prezent sunt neselectivi în ceea ce priveşte secvenţa de ADN cu care reacţionează. Prin urmare, este incert dacă alchilarea va duce la un eveniment citotoxic. Unele reacţii de alchilare pot duce la rezultate nesemnificative, iar altele pot fi uşor reparate de către celulă. Eforturile recente au fost îndreptate spre producerea mai multor alchilatori selectivi de secvenţă care ar putea fi utilizaţi la concentraţii mai mici într-un efort de a reduce efectele secundare semnificative asociate cu acest grup de agenţi.

Mecanismul general de alchilare implică atacul nucleofil de către —N=, —NH2, —OH, —O—PO3H al ADN-ului şi ARN-ului, în timp ce nucleofilii suplimentari (—SH, COOH etc.) prezenţi pe proteine pot reacţiona de asemenea (Schema 10.2). Anion

formarea creşte reactivitatea nucleofilului în comparaţie cu forma neionizată (—O este mai nucleofil decât OH). Reacţia cu apa este de asemenea posibilă, deoarece reprezintă nucleofilul în cea mai mare abundenţă în organism şi acest lucru devine mai probabil pe măsură ce electrofilul devine mai reactiv. Reacţia implică deplasarea unei grupări scindabile pe electrofil de către nucleofil. Reactivitatea electrofilului depinde parţial de capacitatea grupului eliberator de a stabiliza o sarcină negativă.

Alături de un mecanism comun, există şi alte caracteristici pe care agenţii de alchilare le împărtăşesc. Mecanismele prin care celulele pot deveni rezistente la aceşti agenţi sunt considerate a fi similare şi includ scăderea absorbţiei celulare, inactivarea crescută prin detoxifierea tiolilor nucleofili, cum ar fi glutationul, procesele crescute de reparare a ADN-ului şi scăderea activării medicamentului atunci când acest lucru este necesar pentru generarea unei specii de alchilare. Se consideră că mecanismele apoptotice funcţionale sunt importante pentru eficacitatea acestor agenţi la doze normale şi acele celule care nu posedă

aceste mecanisme pot să nu răspundă. În terapia cu doze mari care implică transplant de măduvă osoasă, celula poate fi copleşită de daunele cauzate de aceşti agenţi şi poate muri din cauza necrozei. Agenţii de alchilare sunt consideraţi a fi eficienţi din G0-M şi, prin urmare, nu sunt consideraţi agenţi specifici ciclului celular. Multe dintre toxicităţile observate cu diverşii agenţi sunt similare. Mielosupresia şi tulburările gastrointestinale (GI), care se prezintă adesea sub formă de greaţă şi vărsături, sunt frecvent observate şi sunt cauzate de natura foarte proliferativă a acestor ţesuturi şi, prin urmare, susceptibilitatea la efectele agenţilor de alchilare. Este interesant de remarcat faptul că, deşi celulele canceroase pot dezvolta rezistenţă la agenţii de alchilare, acest lucru nu este observat în general pentru celulele măduvei osoase şi tractului gastrointestinal din cauza stabilităţii genetice şi a mecanismelor funcţionale de reparare a ADN-ului prezente în aceste celule. Cu toate acestea, o consecinţă suplimentară pe termen lung a administrării acestor agenţi este apariţia unor cancere secundare care sunt asociate cu efectele mutagene ale agenţilor de alchilare înşişi.

MUSĂRI DE AZOT

Muştarul cu azot este compuşi care sunt similari din punct de vedere chimic cu muştarul cu sulf sau cu gazul de muştar dezvoltat şi utilizat în Primul Război Mondial. Termenul „muştar" provine din similitudinea dintre blisterele produse de compus şi cele observate la expunerea la uleiul de seminţe de muştar negru. Investigarea muştarului cu sulf a arătat că acesta poseda proprietăţi antineoplazice, dar deoarece compusul a existat ca gaz la temperatura camerei, manipularea şi administrarea materialului au fost dificile. Conversia sulfurei într-o amină terţiară a permis formarea de săruri, care există sub formă de solide la temperatura camerei, permiţând manipularea şi dozarea mai uşoară. Termenul de muştar a fost apoi extins la analogii de azot (muştar cu azot) având în vedere similitudinea lor chimică.

Muştarul precum mecloretamina sunt clasificaţi ca agenţi de dialchilare prin aceea că o moleculă de muştar poate alchila doi nucleofili.5 Reacţia iniţială acido-bază este necesară pentru a elibera perechea singură de electroni pe azot, care ulterior înlocuieşte clorura pentru a da cationul aziridinium foarte reactiv (Schema 3). Atacul nucleofil poate avea loc apoi la carbonul de aziridinium pentru a uşura tulpina inelului mic şi pentru a neutraliza sarcina de azot. Acest proces poate fi apoi repetat cu condiţia să fie prezent un al doilea grup ieşitor.6

Mecloretamina este foarte reactivă, de fapt, prea reactivă şi, prin urmare, neselectivă, ceea ce o face nepotrivită pentru administrare orală.

Baza

R=CH3=Mecloretamina

clorhidrat

Repeta

Schema 10.3 • Alchilarea speciilor nucleofile prin muştar cu azot.

administrare si necesitand injectare directa in tumora. În cazurile de extravazare (medicamentul scapă din tumoră în țesutul subiacent), se poate administra antidotul tiosulfat de sodiu (Na2S2O3), un nucleofil puternic. Este capabil să reacționeze cu locurile electrofile de pe muștar și, odată ce reacția a avut loc, aductul rezultat are solubilitate crescută în apă și poate fi eliminat cu ușurință (Schema 10.4). Pacienții cu cancer prezintă un risc crescut de extravazare din cauza fragilității venelor lor ca urmare a radiațiilor, a tratamentelor anterioare de chimioterapie sau a malnutriției.

Lipsa selectivității mecloretaminei a condus la încercări de îmbunătățire a agentului. O rațiune a fost reducerea reactivității prin reducerea nucleofilității azotului, încetinind astfel formarea de cationi de aziridinium. Acest lucru ar putea fi realizat prin înlocuirea grupului metil slab donator de electroni cu grupuri care au atras electroni (-I). Acest lucru se observă în cazul clorambucilului și melfalanului prin atașarea azotului la un inel fenil (Fig. 10.3).7 Reactivitatea a fost redusă astfel încât acești compuși să poată fi administrați oral. În cazul melfalanului, atașarea funcționalității muștarului la un fragment de fenilalanină nu a fost doar o încercare de a reduce reactivitatea, ci și o încercare de a crește intrarea în celulele canceroase prin utilizarea absorbției mediate de purtători. 9

Atașarea unor funcționalități de atragere de electroni mai puternice a fost utilizată în cazul ciclofosfamidei și ifosfamidei (Fig. 10.4). În aceste cazuri, formarea de cationi de aziridinium nu este posibilă până când funcția de atragere de electroni nu a fost modificată. În cazul ciclofosfamidei, inițial s-a crezut că medicamentul ar putea fi activat selectiv în celulele canceroase, deoarece se credea că acestea conțin niveluri ridicate de enzime fosforamidaze. Acest lucru ar elimina funcția fosforil care atrage electroni și ar permite formarea aziridinei. Cu toate acestea, sa dovedit că medicamentul a fost activat de izoenzimele CYP2B6 și CYP3A4/5 ale citocromului P450 (CYP) pentru a da o carbinolamină care ar putea suferi deschiderea inelului pentru a da aldehidă.10,11 Aciditatea crescută a aldehidei «-hidrogen facilitează o descompunere retro-Michael10 (S.5). Fosforamida ionizată eliberează acum electroni prin inducție și permite formarea de cationi de aziridinium să continue. Acroleina se formează, de asemenea, ca rezultat al acestui proces, care poate acționa în sine ca un electrofil care a fost asociat cu toxicitatea vezicii urinare. Alternativ, agentul poate fi inactivat prin oxidarea mediată de alcool dehidrogenază a carbinolaminei pentru a da

amida sau prin oxidarea suplimentară a intermediarului aldehidic pentru a da acidul de către aldehida dehidrogenază.

Pentru a scădea incidenţa toxicităţii renale şi vezicii urinare, se poate administra agentul mesna care conţine sulfhidril (—SH) şi funcţionează să reacţioneze cu speciile electrofile care pot fi prezente în rinichi. Funcţionalitatea acidului sulfonic ajută la concentrarea materialului în urină, iar gruparea sulfhidril nucleofilă poate reacţiona cu carbinolamină, cationul aziridinium, substituenţii clor ai ciclofosfamidei sau prin adăugare de conjugat cu acroleină (Schema 10.6). Această inactivare şi detoxifiere poate fi realizată şi de alte proteine care conţin tiol, cum ar fi

Cl

Ciclofosfamidă Ifosfamidă

Figura 10.4 • Structurile ciclofosfamidei şi ifosfamidei.

glutation. Niveluri crescute ale acestor proteine pot apărea pe măsură ce celulele canceroase devin rezistente la aceşti agenţi de alchilare.

Ifosfamida conţine o funcţionalitate similară şi necesită, de asemenea, activarea de către CYP2B6 şi CYP3A4/5 (Schema 10.7). Deşi agenţii sunt similari, există diferenţe în metabolismul şi activitatea agenţilor.12,13 Ambii sunt administraţi ca amestecuri racemice ca urmare a prezenţei unui atom de fosfor chiral. Pare să existe o mică diferenţă în soarta metabolică a izomerilor R şi S ai ciclofosfamidei, dar în cazul ifosfamidei, izomerul R este convertit în 4-hidroxi-ifosfamidă necesară de 2 până la 3 ori mai rapid decât izomerul S. a agentului pentru a reticula dNa şi produce, de asemenea, cloroacetaldehida neurotoxică şi urotoxică. O diferenţă suplimentară între ciclofosfamidă şi ifosfamidă este specia de alchilare mai mare care rezultă în cele din urmă după activarea metabolică a ifosfamidei. Aceasta are ca rezultat forma reactivă a ifosfamidei având o afinitate mai mare pentru ADN decât forma analogă a ciclofosfamidei şi diferenţe în legăturile intercatenare şi intracatenare care rezultă în cele din urmă. Metabolismul diferenţial duce, de asemenea, la formarea crescută a cloroacetaldehidei urotoxice în cazul ifosfamidei, astfel încât toxicitatea vezicii urinare care se prezintă în mod normal ca cistita hemoragică devine limitatoare de doză cu acest agent.

THIOTEPA

Succesul timpuriu al muştarului cu azot a determinat cercetătorii să investigheze alţi compuşi care conţineau un inel de aziridină preformat, iar tiotepa a rezultat din această muncă. Thiotepa care conţine funcţionalitatea tiofosforamidă s-a dovedit a fi mai stabilă decât oxa-analog (TEPA), dar este transformată metabolic în TEPA prin desulfurare in vivo.15 Thiotepa încorporează un inel aziridinic mai puţin reactiv în comparaţie cu cel

format în mecloretamina. Tiofosforilul adiacent este atrăgător de electroni și, prin urmare, reduce reactivitatea sistemului ciclic aziridinic. Deşi tiotepa este mai puţin reactiv decât mulţi alţi agenţi de alchilare, s-a demonstrat că formează legături încrucişate. Se crede că acest lucru are loc prin reacţiile secvenţiale ale tiotepei în sine cu ADN-ul (Schema 10.8).16 Monoalchilarea este de asemenea posibilă ca rezultat al formării aziridinei prin hidroliza tiotepei. Tiotepa este, de asemenea, metabolizată prin desulfurare oxidativă mediată de CYP2B1 şi CYP2C11.17 Stabilitatea scăzută a TEPA rezultat suferă hidroliză pentru a da aziridină, care poate funcţiona pentru a monoalchila.

ADN.18 Concluzia că aziridina este agentul de alchilare activ odată ce tiotepa a fost convertită în TEPA se bazează pe faptul că atunci când TEPA este incubat cu ADN, nu se formează legături încrucişate şi sunt generate doar monoaducti. Reactivitatea aziridinei generată de oricare dintre căile poate fi oarecum îmbunătăţită în celulele canceroase, unde pH-ul este în mod normal redus cu 0,2 până la 0,4 unităţi de pH, rezultând o creştere a reactivităţii faţă de atacul nucleofil.

BUSULFAN

Ca o alternativă la utilizarea aziridinelor ca specii electrofile, s-a constatat că simpla utilizare a unui lanţ de carbon terminat la ambele capete prin grupări lăsătoare a dat compuşi capabili să acţioneze ca agenţi de reticulare (Schema 10.9).19 Busulfanul utilizează două funcţionalităţi sulfonate ca grupări lăsătoare separate printr-un lanţ cu patru atomi de carbon care reacţionează în mod primar cu ADN-ul intrastradă. Secvenţele 5'-GA-3'.20 Sulfonaţii sunt, de asemenea, supuși deplasării de către funcţiile sulfhidril găsite în cisteină și glutation, iar produșii metabolici sunt formați ca urmare a atacului nucleofil al acestor grupări pentru a genera specii de sulfoniu împreună cu acid metan sulfonic. da sulfoxidul şi sulfona. Sulfona ciclică cunoscută ca sulfolan poate fi oxidată în continuare pentru a da 3-hidroxisulfolan.

COMPUŞI ORGANOPLATINICI

Există mai mulţi compuşi organometalici pe bază de platină care joacă un rol central în multe protocoale de tratament al cancerului (Fig. 10.5). Prima dintre acestea, cisplatina, a fost descoperită de Barnett Rosenberg ca rezultat al experimentelor care investighează rolul curentului electric asupra diviziunii celulare. Celulele de Escherichia coli într-o soluţie de clorură de amoniu aveau un curent electric aplicat prin electrozi de platină.22 Ulterior s-a constatat că diviziunea celulară a fost inhibată, dar nu ca rezultat al curentului, ci din reacţia clorurii de amoniu cu ceea ce se credea a fi un electrod inert de platină. Investigaţiile ulterioare au condus la identificarea cis-[PtCl2(NH3)2] ca specie activă, iar studiile mecaniciste au arătat că după administrarea agentului la mamifere, specia dicloro este menţinută în fluxul sanguin ca urmare a concentraţiei relativ mari de clorură (Schema 10.10). Odată în interiorul celulei tumorale, medicamentul întâmpină o concentraţie mai mică de clorură şi o grupă clor este înlocuită cu o moleculă de apă într-un proces cunoscut sub numele de acvaţie. Aceasta serveşte la „prinderea" moleculei în celulă ca urmare a

ionizării. Reacţia cu ADN-ul are loc de preferinţă la nivelul N-7 al guaninei a două resturi de guanină adiacente, rezultând în principal (95%) legături încrucişate intracatenare.24

Platina (II) este considerată a fi un electrofil „moale” şi, ca urmare, complexele sale sunt supuse atacului nucleofililor „moale”, cum ar fi grupările tiol găsite pe proteine. Acest lucru poate duce la legare semnificativă de proteine (88%-95%) şi inactivare cauzată de prezenţa tiolilor în albumină, glutation şi alte proteine.25 Administrarea de cisplatină este, de asemenea, asociată cu nefrotoxicitate şi neurotoxicitate semnificative care limitează doza. Aceşti factori duc la dezvoltarea mai puţin

Legătura încrucişată ADN

Schema 10.7 • Activarea metabolică şi chimică a ifosfamidei.

compuşi reactivi de platină, cum ar fi carboplatin şi oxaliplatin, în care gruparea scindabilă a fost încorporată într-un chelat. Mai recent, a existat interes pentru dezvoltarea compuşilor Pt(IV), care sunt mult mai puţin reactivi şi se crede că funcţionează ca promedicamente care necesită reducerea la specia Pt(II) înainte de reacţia cu nucleofilii. Un astfel de agent, satraplatin, este în prezent în studii clinice. Un avantaj al acestor agenţi este posibilitatea administrării orale. Satraplatina a prezentat o activitate similară atunci când este administrată oral cu cea a cisplatinei administrată prin injecţie.

Celulele tumorale pot deveni rezistente la platine prin mecanisme care sunt observate cu alți agenți chimioterapeutici, cum ar fi scăderea absorbţiei, inactivarea crescută de către proteinele care conţin tiol şi repararea crescută a ADN-ului. Cu toate acestea, o deficienţă a unui tip de reparare a ADN-ului cunoscut sub numele de reparare a nepotrivirii (MMR) a fost, de asemenea, implicată în rezistenţa la cisplatină şi carboplatină.26 Procesul MMR implică mai multe enzime care sunt responsabile de menţinerea integrităţii genomului, iar interesul s-a concentrat pe interacţiunea acestor enzime cu unităţi repetate găsite în ADN-ul microsateliţilor cunoscute sub numele de microsateliţi. Când procesele MMR nu funcţionează, aceşti microsateliţi pot deveni mai lungi sau mai scurti şi acest lucru este cunoscut sub numele de instabilitate a microsateliţilor. Acest lucru poate duce la erori de schimbare a cadrului, astfel încât genele supresoare tumorale pot deveni mai puţin eficiente și, prin urmare, celulele tumorale nu reușesc să sufere apoptoză chiar dacă

H2N

uc-ADN

h2o

Nuc-ADN

Th iote pa

CYP2B1

„ CYP2C11

Schema 10.8 • Interacţiuni metabolice şi chimice ale tiotepa cu ADN.

a avut loc alchilarea. Legarea aductilor ADN-cisplatină şi carboplatină de către enzimele MMR duce la creşterea citotoxicităţii acestor agenţi. Au fost prezentate mai multe argumente cu privire la motivul pentru care se întâmplă acest lucru, inclusiv implicarea enzimelor MMR în semnalizarea în aval care activează apoptoza. Un al doilea raţionament implică capacitatea

a enzimelor MMR pentru a elimina erorile de replicare care apar dincolo de punctul de formare a aductului, iar în procesul de eliminare a acestor erori, se creează goluri în ADN, care duc la moartea celulelor. Când există o deficienţă a enzimelor MMR, celulele pot fi rezistente la cisplatină şi carboplatină, deoarece ambii aceşti agenţi produc acelaşi aduct ADN.

Aductul oxaliplatin-ADN mai voluminos nu pare să fie recunoscut de aceleaşi enzime şi nu depinde de enzimele MMR pentru citotoxicitatea sa, iar mai multe linii celulare care sunt rezistente la cisplatină şi carboplatină sunt încă susceptibile la oxaliplatină. În plus, mai multe ADN polimeraze nu sunt capabile să se repete aductii ADN-cisplatină din trecut, dar sunt capabile să reproducă aductii ADN-oxaliplatin din trecut. Aceşti doi compuşi formează în primul rând legături intracatenare între resturile de guanină adiacente sau resturile de guanină-adenină adiacente; cu toate acestea, analiza prin rezonanţă magnetică nucleară (RMN) a arătat recent că cantitatea de îndoire ADN este mult mai mare, iar şanţul minor este lărgit pentru aductul cisplatină-ADN în comparaţie cu aductul oxaliplatin-ADN. Îndoirea mai mare asociată cu aductii cisplatin-ADN este recunoscută de enzimele MMR, explicând posibil efectele diferenţiale ale cisplatinei şi oxaliplatinei asupra acestor enzime.

NITROSOUREE

Nitrozoureele au fost descoperite ca urmare a screening-ului de medicamente de către Centrul Naţional de Chimioterapie pentru Cancer, care a identificat A-metil-A'-nitroguanidina ca având activitate împotriva leucemiei L1210. Acest lucru a condus la nitrozouree, unde s-a descoperit că activitatea ar putea fi îmbunătăţită prin ataşarea unui substituent 2-haloetil la ambii azoţi (Fig. 10.6).

Aceşti compuşi sunt în mod rezonabil stabili la pH = 4,5, dar suferă atât descompunere catalizată de acid, cât şi de bază, la pH mai scăzut şi, respectiv, mai mare. Există mai multe căi de descompunere care sunt posibile pentru aceşti compuşi, dar cea care pare a fi cea mai importantă pentru alchilarea ADN-ului implică extracţia protonului NH, care este relativ acid (pKa = 8-9), urmată de rearanjare pentru a da un izocianat şi un diazohidroxid. Diazohidroxidul, la protonare urmată de pierderea apei, dă o specie diazo care se descompune într-un carbocation reactiv (Schema 10.11).22 Izocianatul funcţionează pentru proteinele carbamilate şi ARN, în timp ce carbocationul este considerat a fi agentul

responsabil de mecanismul alternativ de descompunere alchila-alchila ADN-ului. formarea de clorovinil carbocationi. În acele cazuri în care există un fragment cloroetil ataşat la funcţionalitatea A-nitrozouree, are loc reticulare a ADN-ului. Alchilarea are loc de preferinţă la poziţia N-7 a guaninei cu cantităţi minore de alchilare la guanina O-6.32

Căile de detoxifiere ale nitrozureelor sunt de asemenea posibile şi pot juca un rol în rezistenţa la acest grup de agenţi. Două căi majore de inactivare au fost identificate şi sunt indicate în Schema 10.12. Prima dintre acestea implică declorarea, care este facilitată de participarea CYP şi implică ciclizare pentru a da 4,5-dihidro-[1,2,3]oxadiazol şi izocianatul, care este încă capabil să carbamilate proteinele.33 Oxadiazolul poate fi degradat în continuare prin hidroliză pentru a da mai mulţi produşi inactivi. A doua cale implică denitrozarea, care în cazul BCNU (carmustine) s-a dovedit a fi catalizată de monooxigenazele CYP şi glutation-5-reductaza.34

h3n zCl

Pt. ©

h3n 0-h

H

H3N.pt_Nucof ADN

H3Nz Nuc al ADN-ului

h3n. ®6--h

Pt M

H3N Nuc al ADN-ului

H3N Nuc al ADN Pt

H3N Nuc al ADN-ului

Legătura încrucişată

Mecanismul de activare a cisplatinei şi de formare a aductilor ADN.

Figura 10.6 • Antineoplazice nitrozouree.

PROCARBAZINA, DACARBAZINA SI TEMOZOLOMIDA

Procarbazina este un agent antineoplazic care a fost dezvoltat iniţial ca urmare a eforturilor de a găsi noi inhibitori ai monoaminooxidazei. Screeningul ulterioar a evidenţiat activitate antineoplazică.35 Iniţial s-a crezut că citotoxicitatea era legată de capacitatea compusului de a suferi auto-oxidare pentru a da peroxid de hidrogen, care în prezenţa Fe+2 ar produce radicali hidroxid capabili să scindeze ADN-ul36,37. Studiile metabolice au arătat că oxidarea procarbazinei are loc în ficat şi este mediată de CYP şi monoaminoxidază pentru a da azo-procarbazină. Acest compus poate fi, de asemenea, generat neenzimatic într-un mediu aerob (Schema 10.13).38-40 Există mai multe căi chimice şi metabolice pe care azo-procarbazina le poate suferi apoi şi există o oarecare dezacord cu privire la structura exactă a speciilor active de alchilare. O astfel de cale implică oxidarea mediată de CYP a carbonului metilen benzilic cu descompunerea ulterioară pentru a da metildiazină şi aldehidă. Metildiazina se poate descompune apoi prin scindarea legăturii omolitice pentru a da radicali metil şi hidrogen împreună cu azot gazos sau poate fi oxidată în continuare pentru a da compusul diazo, care se poate descompune pentru a da carbocationul metil. Metildiazina poate fi, de asemenea, produsă printr-o cale minoră care implică izomerizarea azo-procarbazinei pentru a da hidrazona, care ulterior este supusă hidrolizei pentru a da aldehida şi metilhidrazina. Metilhidrazina poate reacţiona cu oxigenul pentru a da metildiazina, care apoi se descompune ca înainte. Studiile care utilizează procarbazina radiomarcată au indicat că gruparea metil terminală a fost găsită legată covalent de poziţia N-7 a guaninei, în special pe ARNt, perturbând funcţia sa şi împiedicând sinteza proteinelor,

ARN şi ADN-ului.41 A existat, de asemenea, o cantitate mică de metilare la poziţia O-6 a guaninei. cu toate acestea, procarbazina este doar un inhibitor slab al acestei enzime. Agentul este, de asemenea, capabil să inhibe aldehida dehidrogenaza şi să producă o reacţie asemănătoare disulfiramului. Având în vedere implicarea sistemului CYP în activarea sa, acţiunea procarbazinei este supusă interacţiunilor medicamentoase atât cu inductori, cât şi cu inhibitorii acestui sistem.

Oarecum înrudit este dacarbazina, despre care iniţial se credea că acţionează ca un inhibitor al biosintezei purinelor, dar s-a dovedit a fi un agent alchilant.43 Activarea agentului are loc prin acţiunea CYP (izozime 1A1, 1A2 şi 2E1) pentru a da produsul demetilat monometil carzenomidă (metil carzenomidă) (metil carzenomidă) 10.14).44 Tautomerizarea permite descompunerea pentru a da aminocarboxamido-imidazolul şi diazometanul, care este capabil de alchilarea ADN-ului.45 O cale alternativă implică pierderea catalizată de acid sau fotoindusă de dimetilamină pentru a da un compus diazo alternativ (diazo-IC), care poate nu numai

generează un carbocation dar suferă şi ciclizare internă pentru a da 2-azo-hipoxantina.46 Formarea de diazo-IC a fost asociată cu durere la locul injectării, care este adesea observată în timpul administrării dacarbazinei.47 Metilarea ADN-ului are loc la N-7, N-3 şi O-6 a guaninei printre alte situsuri.48 dovedeşte că tumorile dacarbazinei sunt mai active împotriva tumorilor umane decât murbazinei. Acest lucru a fost atribuit capacităţii sporite a şoarecilor de a metaboliza agentul la MTIC

şi conversia ulterioară într-o specie de metilare.49 Pe această idee a fost temozolomida, care suferă conversie la acelaşi intermediar, MTIC, ca şi dacarbazina, dar nu necesită activare metabolică pentru a face acest lucru.50,51 Hidroliza temozolomidei dă carboxi-triazen, care pierde spontan CO2 pentru a da MTIC. Dacarbazina trebuie administrata intravenos; cu toate acestea, temozolomida asociată poate fi administrată pe cale orală.

Agenţi individuali

CLORURUR DE MECLORETAMINĂ

(NH2, MUSTARGEN)

Mecloretamina este disponibilă în flacoane de 10 mg pentru administrare intravenoasă (IV) în tratamentul limfomului Hodgkin. Face parte din regimul MOPP utilizat în tratarea acestei afecţiuni, care este compus din mecloretamina, vincristină (Oncovin), procarbazină şi prednison. Agentul este, de asemenea, utilizat local în tratamentul fungidelor de micoză, un tip rar de cancer, dar cel mai frecvent tip de limfom cutanat cu celule T. Utilizări suplimentare au inclus tratamentul cancerelor care au dus la revărsat pleural. Deşi compusul este un agent de alchilare puternic, rezistenţa se poate dezvolta ca urmare a inactivării crescute de către proteinele care conţin sulfhidril, cum ar fi glutationul şi exprimării crescute a mecanismelor de reparare a ADN-ului. Efectele adverse includ mielosupresia limitatoare de doză şi greaţă/vărsături. Există un risc semnificativ de extravazare la administrarea IV, iar agentul poate produce durere la locul injectării.

Reacţiile adverse suplimentare includ alopecia, azoospermia, amenoreea, hiperuricemia şi un risc crescut de cancer secundar.

CLORAMBUCIL (AMBOCLORIN, ABOCLORIN, LEUKERAN)

Clorambucilul este disponibil sub formă de tablete de 2 mg pentru administrare orală în tratamentul limfomului Hodgkin şi al leucemiei limfocitare cronice în combinaţie cu prednison şi ca agent unic. Mecanismele de rezistenţă sunt aceleaşi cu cele observate pentru alţi agenţi ai clasei, cum ar fi mecloretamina. Agentul este bine absorbit (75%) la administrare orală şi se leagă foarte mult de proteine. Metabolismul este mediat de CYP şi are loc în mod extensiv pentru a da mai mulţi metaboliţi, inclusiv muştarul activ de acid fenilacetic-azot. Medicamentul este eliminat prin rinichi cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 1,5 ore. Efectele adverse includ mielosupresia limitatoare de doză, care sunt văzute atât ca leucopenie, cât şi ca trombocitopenie. Greaţa şi vărsăturile apar mai rar decât pentru mecloretamina. Reacţiile adverse suplimentare includ hiperuricemia, azoospermia, amenoreea, convulsii, fibroza pulmonară şi erupţia cutanată.

MELPHALAN (l-PAM, ALKERAN, L-FENILALANINĂ MUSTARD)

Melphalan este disponibil în comprimate de 2 mg şi flacoane de 50 mg pentru administrare orală şi IV, respectiv în tratamentul mielomului multiplu, cancerului de sân şi ovarian şi în terapia cu doze mari atunci când se utilizează transplant de măduvă osoasă. Mecanismele de rezistenţă sunt aceleaşi cu cele observate pentru mecloretamina. Agentul este slab absorbit atunci când este administrat pe cale orală. Melfalanul se leagă foarte mult de proteinele plasmatice (80%-90%) şi este inactivat în sânge de apă pentru a da metaboliţii hidroxi. Eliminarea are loc în principal în fecale, cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 38 până la 108 minute. Reacţiile adverse frecvent observate sunt mielosupresia, greaţa şi vărsăturile. Greaţa este în mod normal uşoară la doze normale, dar devine severă atunci când sunt utilizate doze mari în timpul transplantului de măduvă osoasă. Reacţiile adverse mai puţin frecvent observate sunt reacţiile de hipersensibilitate, erupţia cutanată şi alopecia. Cancerele secundare sunt, de asemenea, de îngrijorare cu utilizarea agentului.

ciclofosfamidă (ctx, cpm, cpa, clafen, CYTOXAN, NEOSAR)

Ciclofosfamida este disponibilă sub formă de comprimate de 25 şi 50 mg pentru administrare orală şi flacoane de 100, 200, 500, 1000 şi 2000 mg pentru utilizare IV în tratamentul unei game largi de tipuri de cancer, inclusiv cancerul de sân, cancerul non-Hodgkin, cancerul limfomatozaic şi leucovarian osos moale. sarcom, rabdomiosarcom, neuroblastom şi tumoră Wilms. Se recomandă administrarea concomitentă de mesna. Agentul de alchilare este nespecific ciclului celular, iar mecanismele de rezistenţă sunt similare cu cele observate pentru alţi agenţi de alchilare, inclusiv scăderea captării şi activării şi inactivarea crescută de către enzimele glutation şi oxidază (aldehid dehidrogenază şi alcool dehidrogenază), precum şi mecanisme crescute de reparare a ADN-ului. Agentul este bine absorbit atunci când este administrat pe cale orală. Metabolizarea de către CYP2B6 şi 3A4/5 este necesară pentru activarea agentului, iar metaboliţii sunt formaţi

ca rezultat al acestei activări prin reacţii ulterioare care sunt prezentate în Schema 10.5. Principalul metabolit observat în plasmă este muştarul fosforamidă, deşi există o cantitate mică de material (10%) care rezultă din decloretilare, care este mediată în principal de 3A4/5. Această cale metabolică dă naştere la o cantitate mică de cloroacetaldehidă, care este atât neurotoxică, cât şi nefrotoxică. Compusul de bază şi metaboliţii sunt eliminaţi prin urină cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 4 până la 6 ore. Efectele adverse includ mielosupresia care limitează doza, care se prezintă în mod normal ca leucopenie. Toxicitatea vezicii urinare, care se prezintă ca cistita hemoragică, este legată de formarea de specii electrofile în rinichi, inclusiv acroleina şi poate fi tratată prin administrarea de mesna şi aportul crescut de apă. În plus, poate fi observată amenoree şi sterilitatea poate fi permanentă. Alte efecte includ alopecia, cardiotoxicitatea, secreţia inadecvată de hormon antidiuretic şi un risc crescut de cancer secundar.

ifosfamidă (ifosfamidă, ifo, cyfos, ifex, ifosfamidum)

Ifosfamida este disponibilă în flacoane de 1 şi 3 g pentru administrare IV ca terapie de linie a treia aprobată de Food and Drug Administration (FDA) în tratamentul cancerului testicular. De asemenea, a fost utilizat (deşi nu este aprobat de FDA) în tratamentul unei game largi de tipuri de cancer, inclusiv limfomul Hodgkin şi non-Hodgkin, sarcomul ţesuturilor moi, tumorile cu celule germinale, cancerul pulmonar cu celule mici, cancerul pulmonar cu celule mici (NSCLC), cancerul capului şi gâtului, cancerul vezicii urinare, cancerul cervical Ewing şi sarcomul E. Se recomandă administrarea concomitentă de mesna. Mecanismele de rezistenţă sunt identice cu cele observate cu ciclofosfamidă. Medicamentul este distribuit pe scară largă cu un grad scăzut de legare la proteine (20%). Metabolizarea în principal de către CYP3A4/5 şi CYP2B6 este necesară pentru activarea compusului (Schema 10.7). Agentul este administrat ca amestec racemic ca rezultat al prezenţei atomului de fosfor chiral şi s-a observat metabolismul diferenţial al izomerilor R şi S. Spre deosebire de ciclofosfamidă, există o cantitate mai mare de dezactivare a agentului prin N-decloretilare şi, ulterior, este produsă mai multă cloroacetaldehidă, ceea ce poate duce la o cantitate mai mare de neurotoxicitate şi nefrotoxicitate decât cea observată cu ciclofosfamidă. Metaboliţii N-decloretilaţi sunt speciile predominante observate în plasmă. Părinte şi metaboliţii sunt eliminaţi prin urină cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 3 până la 10 ore. Componentele majore găsite în urină sunt metaboliţii decloretilaţi. Toxicităţile care limitează doza includ mielosupresia şi toxicitatea vezicii urinare. Alte efecte adverse includ greaţa, alopecia, amenoreea, secreţia inadecvată a hormonului antidiuretic, precum şi producerea de cancere secundare. Neurotoxicitatea, care este asociată cu producerea de cloroacetaldehidă, se prezintă ca confuzie, convulsii, slăbiciune şi halucinaţii şi poate apărea comă.

tiotepa (trietilentiofosforamidă, girostan, stepa, tespa, tioplex, tifosyl)

Thiotepa este disponibil în flacoane de 15 mg pentru administrare IV în tratamentul cancerului vezicii urinare, cancerului ovarian şi cancerului de sân. A fost utilizat în trecut în tratamentul limfoamelor, cum ar fi limfomul Hodgkin şi non-Hodgkin, dar acum a fost înlocuit în mare parte cu alţi agenţi. Agentul este distribuit pe scară largă după perfuzie, iar

40% se leagă de proteinele plasmatice. Metabolismul mediat de CYP2B1 şi CYP2C11 efectuează desulfurarea pentru a da TEPA din care poate apărea aziridină. De asemenea, metaboliţii au fost identificaţi ca provenind din conjugarea cu glutation a tiotepa urmată de formarea derivatului de acid mercapturic. Cu toate acestea, profilul de excreţie a reprezentat doar un mic procent (10%-22%) din doza administrată. Timpul de înjumătăţire prin eliminare a compusului este de 2 până la 3 ore. Efectele adverse includ mielosupresia limitatoare de doză şi mucozită. În plus, pot apărea greaţă, vărsături, erupţii cutanate, cistita hemoragică şi cancere secundare.

BUSULFAN (BUSULFEX, MYLERAN)

Busulfan este disponibil sub formă de comprimate de 2 mg pentru administrare orală şi flacoane de 10 ml pentru administrare IV în tratamentul leucemiei mieloide cronice (LMC) şi în terapia cu doze mari pentru leucemia refractară cu transplant de măduvă osoasă. Agentul este bine absorbit atunci când este administrat oral, bine distribuit în ţesuturi şi traversează bariera hemato-encefalică. Metabolismul are loc în ficat, aşa cum se arată în Schema 10.9, pentru a da în principal acid metan sulfonic prin acţiunea glutation-S-transferazei. Alţi metaboliţi identificaţi la om au inclus tetrahidrotiofen-1-oxid, sulfalen şi 3-hidroxisulfolan. Metaboliţii sunt excretaţi în principal prin urină, iar timpul de înjumătăţire prin eliminare este de 2,5 ore. Efectele adverse includ mielosupresia limitatoare de doză; greaţă şi vărsături care apar frecvent, dar sunt în general uşoare; iar simptomele pulmonare, inclusiv fibroza pulmonară interstiţială, care este denumită „plămân busulfan", apar cu întârziere (1-10 ani după tratament) şi, deşi rare, sunt severe. Alte efecte adverse includ mucozită, erupţii cutanate, impotenţă, amenoree, infertilitate, hepatoxicitate, insomnie, anxietate şi un risc crescut de afecţiuni maligne secundare. La doze normale, agentul este bine tolerat, cu excepţia mielosupresiei care apare. Acest lucru a permis o terapie cu doze mari cu agent atunci când este însoţită de transplant de măduvă osoasă pentru a contracara efectele mielosupresoare.

CISPLATIN (CIS-DIAMINEDICHLOROPLATINUM,

DDP, PLATINOL, PLATINOL-AQ)

Cisplatina este disponibilă în flacoane de 10 şi 50 mg pentru administrare IV în tratamentul unei game largi de tipuri de cancer, inclusiv limfomul non-Hodgkin, cancerul vezicii urinare, cancerul ovarian, cancerul testicular şi cancerul capului şi gâtului. Este disponibilă şi o formă lipozomală, precum şi un gel de matrice de colagen injectabil care conţine cisplatină. În comparaţie cu alte platine, cisplatina este cea mai reactivă şi, prin urmare, cea mai eficientă în platinarea ADN-ului. După administrarea IV, agentul este distribuit pe scară largă, se leagă foarte mult de proteine (90%) şi se concentrează în ficat şi rinichi. După perfuzie, are loc ataşarea covalentă la proteinele plasmatice, astfel încât, după 4 ore, 90% din medicament se leagă de proteine. Eliminarea platinei din sânge este un proces lent, cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 5 până la 10 zile. Metabolismul implică acvaţie, care are loc într-o măsură mai mare odată ce a avut loc distribuţia din plasmă. Au fost observaţi metaboliţi suplimentari care rezultă din reacţia cu glutation şi cisteină.

Reactivitatea mai mare a cisplatinei dă naştere la toxicităţi semnificative în comparaţie cu alte platine. Acestea includ nefrotoxicitatea care limitează doza, care se prezintă în mod normal sub formă de azot ureic din sânge (BUN) şi creatinină crescute. Acest efect este cumulativ la doze repetate şi poate progresa în continuare la necroză, celule epiteliale alterate, formarea de gips şi îngroşarea membranelor bazale tubulare, dar este în general reversibil la întreruperea tratamentului medicamentos. Se poate administra tiosulfat de sodiu pentru a reduce nefrotoxicitatea. Neurotoxicitatea poate fi, de asemenea, limitatoare de doză, prezentându-se iniţial ca amorţeală, dar poate evolua spre convulsii. Alte reacţii adverse includ mielosupresie, greaţă, vărsături, alopecie, ototoxicitate, toxicitate oculară, azoospermie, impotenţă, infarct miocardic, evenimente trombotice şi secreţie inadecvată a hormonului antidiuretic.

CARBOPLATIN (CBDCA, PARAPLAT, PARAPLATIN)

Carboplatina este disponibilă în flacoane de 50, 150 şi 450 mg pentru administrare IV în tratamentul cancerului ovarian, cancerului vezicii urinare, tumorilor cu celule germinale, cancerului capului şi gâtului, cancerului pulmonar cu celule mici şi NSCLC. Activarea agentului are loc prin acvaţie într-un mod similar cu cel observat pentru cisplatină. Prezenţa 1,1-ciclobutan-dicarboxilatului de chelare încetineşte această reacţie de 100 de ori şi reduce toxicitatea agentului. Locurile de alchilare şi mecanismele de rezistenţă sunt ca cele observate pentru cisplatină, iar cei doi agenţi prezintă rezistenţă încrucişată. Agentul este distribuit pe scară largă la administrarea IV, dar, datorită stabilităţii sale mai mari, se leagă lent de proteinele plasmatice, necesitând 24 de ore pentru a atinge medicamentul legat de 90%, comparativ cu 4 ore pentru cisplatină. Agentul este eliminat prin urină cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 2 până la 6 ore. Efectele adverse includ mielosupresia, care limitează doza. Alte reacţii adverse includ toxicitatea renală, greaţa, vărsăturile şi neuropatia periferică, dar acestea apar mult mai puţin frecvent decât în cazul cisplatinei.

OXALIPLATINA (DIAMINOCICLOHEXAN PLATINUM, DACH-PLATINUM, ELOXATIN)

Oxaliplatina este disponibilă în flacoane de 50 şi 100 mg pentru administrare IV în tratamentul cancerului ovarian, cancerului colorectal metastatic şi cancerului de colon în stadiu incipient, în combinaţie cu 5-fluorouracil/leucovorin. Activarea agentului are loc în medii cu conţinut scăzut de clorură pentru a da specia acvată, care ulterior reacţionează cu ADN-ul într-un mod similar cu cisplatina. Mecanismele de rezistenţă sunt similare pentru cei doi agenţi; cu toate acestea, oxaliplatina nu este recunoscută de enzimele MMR şi nu prezintă rezistenţă încrucişată cu cisplatină. Agentul este larg distribuit, foarte legat de proteine (85%-88%) şi se leagă ireversibil de eritrocite. Au fost identificaţi numeroşi metaboliţi, dintre care mulţi sunt produşi ca urmare a proceselor neenzimatice şi includ speciile cloro-, dicloro-, monoaquo- şi diaquo-specii. Părinte şi metaboliţii sunt eliminaţi în principal prin urină, cu un timp de înjumătăţire terminal lung de 240 de ore. Neurotoxicitatea limitează doza şi se prezintă în mod normal ca neuropatie periferică, care poate fi exacerbată prin expunerea la temperaturi scăzute. Neurotoxicitatea este în mod normal reversibilă, spre deosebire de cea observată cu cisplatină, care poate fi ireversibilă. Alte reacţii adverse includ greaţă, vărsături, diaree, mielosupresie şi reacţii de

hipersensibilitate. Ototoxicitatea şi toxicitatea renală apar doar rar, spre deosebire de cisplatină.

CARMUSTINE (BIS-CLORETIL-NITROSOREA, BCNU, BECENUM, CARMUBRIS, BICNU, GLIADEL)

Carmustina este disponibilă într-un flacon de 100 mg pentru administrare IV în tratamentul mai multor tipuri de tumori cerebrale, a bolii Hodgkin şi non-Hodgkin şi a mielomului multiplu. Agentul este, de asemenea, disponibil ca o napolitană implantabilă care conține 7,7 mg de medicament pentru implantarea intracavitată în tratamentul glioblastomului multiform. Citotoxicitatea este asociată cu legarea încrucişată a ADN-ului şi ARN şi cu carbamoilarea glutation reductazei. Rezistența încrucişată nu este observată cu alți agenți de alchilare. Agentul este foarte liposolubil şi traversează cu uşurință bariera hemato-encefalică, atingând concentrații mai mari de 50% din cele observate în plasmă. Metabolismul implică atât formarea neenzimatică a intermediarilor reactivi care pot reacționa cu glutation şi alte proteine care conțin tiol, cât şi denitrozarea reductivă enzimatică şi declorinarea. Timpul de înjumătățire al agentului în plasmă este scurt (15-20 minute) din cauza descompunerii rapide. Mielosupresia limitează doza şi se poate prezenta ca trombocitopenie, leucopenie sau, mai rar, ca anemie. Acest lucru se observă în general la 24 până la 48 de zile după tratament. Toxicitatea pulmonară apare rar la doze mici, dar la doze mari, cum ar fi cele observate în timpul transplantului de măduvă osoasă, se poate prezenta sub formă de dispnee, tuse, infiltrate pulmonare şi progresează spre insuficiență respiratorie. Acest lucru poate fi observat la ani de la terminarea terapiei. Alte toxicități includ greață, vărsături, durere la locul injectării, impotență, sterilitate, amenoree şi infertilitate. Hepatotoxicitatea se poate prezenta inițial ca creşteri ale nivelurilor serice ale transaminazelor. Există, de asemenea, un risc crescut de cancer secundar, aşa cum se observă adesea cu agenții de alchilare.

LOMUSTINĂ (CLOROETIL-CICLOHEXIL-NITROSUREA, CCNU, CEENU)

Lomustina este disponibilă în capsule de 10, 40 şi 100 mg pentru administrare orală în tratamentul cancerului cerebral primar şi metastatic şi al limfomului Hodgkin. Acest agent lipofil este bine absorbit, distribuit pe scară largă şi traversează bariera hemato-encefalică. Lomustina suferă un metabolism hepatic extins, care este mediat de CYP3A4 pentru a da mai mulți metaboliți hidroxilați, care apar ca urmare a oxidării inelului ciclohexil. Câteva dintre acestea sunt mai active decât compusul de bază. S-a demonstrat că denitrizarea şi declorarea apar şi pentru lomustina. Medicamentul intact nu a fost găsit în plasmă atunci când agentul a fost administrat oral. Eliminarea are loc în principal prin urină, cu un timp de înjumătățire prin eliminare de 16 până la 72 de ore. Mielosupresia limitează doza şi se prezintă într-o manieră similară cu cea observată cu carmustina. Alte toxicități includ greață, vărsături, anorexie, impotență, sterilitate, amenoree şi infertilitate. Toxicitatea pulmonară şi renală sunt rar observate în timpul terapiei cu doze standard, dar cresc în timpul terapiei cu doze mari.

STREPTOZOCINĂ (STREPTOZOTOCINĂ, STZ, ZANOSAR)

Streptozocina este disponibilă în flacoane de 1 g pentru administrare IV în tratamentul carcinomului cu celule insulare metastatice al pancreasului, cancerului de colon şi bolii Hodgkin. Activarea are ca rezultat formarea de ioni de metil carboniu, care alchilează ADN-ul, dar agentul este mai puţin eficient în alchilarea ADN-ului şi a proteinelor carbamilate decât alte nitrozouree, ceea ce se datorează parţial unei carbamoilări intramoleculare. Migrarea internă a grupării carbamat are loc prin intermediul grupărilor hidroxil ale porţiunii de glucoză a moleculei. Există un efect redus asupra funcţiei ARN în comparaţie cu alte nitrozouree, de asemenea. Agentul hidrofil este eliminat rapid din plasmă cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 35 de minute. Prezenţa fragmentului de glucoză permite utilizarea transportatorilor de glucoză, care concentrează compusul în celulele jB ale pancreasului. Metabolismul agentului nu a fost bine caracterizat. Toxicitatea renală limitează doza şi se poate prezenta iniţial sub formă de proteinurie şi azotemie, dar poate evolua spre insuficienţă renală. Greaţa şi vărsăturile pot fi severe cu agentul, în timp ce mielosupresia este în general uşoară. Metabolismul normal al glucozei poate fi modificat, astfel încât să poată fi observată hipoglicemie sau hiperglicemie. La unele specii de animale, streptozocina produce diabet, dar efecte mult mai uşoare se văd la om.

CLORIDURĂ DE PROCARBAZINĂ

(PCZ, PCB, MATULANE)

Procarbazina este disponibilă sub formă de tablete de 50 mg pentru administrare orală în tratamentul bolii Hodgkin (parte din MOPP) şi non-Hodgkin, cancerului cerebral şi fungoidelor micotice. Mecanismele majore de rezistenţă par a fi activitatea îmbunătăţită a enzimelor de reparare a ADN-ului, inclusiv 0-6-alchilguanină ADN transferaza (AGAT) îmbunătăţită, care elimină gruparea metil din O-6 a guaninei. Agentul este absorbit rapid şi complet după administrarea orală şi metabolizat extensiv în ficat pentru a da azo-procarbazină urmată de oxidare ulterioară la metildiazină şi aldehidă. Medicamentul părinte şi metaboliţii traversează bariera hemato-encefalică. Eliminarea are loc în urină în principal sub formă de metaboliţi, cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 1 oră. Mielosupresia limitează doza, prezentându-se în general ca trombocitopenie care poate fi urmată de leucopenie. Pacienţii cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază pot dezvolta anemie hemolitică în timpul tratamentului cu procarbazină. Alte reacţii adverse includ greaţă, vărsături, hipersensibilitate, simptome asemănătoare gripei, amenoree şi azoospermie. Pot fi observate efecte ale simptomelor nervoase centrale, inclusiv letargie, confuzie, neuropatii şi convulsii.

DACARBAZINE (DTIC, DTIC-DOME)

Dacarbazina este disponibila in flacoane de 100 si 200 mg pentru administrare IV in tratamentul bolii Hodgkin, melanomului malign, cancerului carcinoid, neuroblastomului si sarcomului tesuturilor moi. Rezistenţa la dacarbazină a fost atribuită în primul rând activităţii sporite a AGAT. Volumul de distribuţie depăşeşte cantitatea de apă din organism, ceea ce sugerează că compusul se distribuie în ţesuturile corpului, eventual în ficat. Agentul nu este foarte legat de proteine (20%) şi este metabolizat în ficat de CYP pentru a da MTIC

şi 4-amino-5-imidazol-carboxamidă (AIC). Reacţia de demetilare este mediată de izoenzimele CYP1A1/2 şi CYP2E1. Eliminarea are loc prin urină, 40% până la 50% apar ca medicament nemodificat. Mielosupresia limitatoare de doză se prezintă atât ca leucopenie, cât şi ca trombocitopenie. Alte reacţii adverse includ greaţă, vărsături, simptome asemănătoare gripei, fotosensibilitate şi durere la locul injectării.

ALTRETAMINĂ (HMM, HEXALEN, HEXAMETILMELAMINĂ)

Altretamina (Fig. 10.7) este disponibilă în capsule de 50 mg pentru administrare orală ca tratament de linia a doua pentru cancerul ovarian. Mecanismul de acţiune nu a fost stabilit cu fermitate, deşi spectrul de activitate este similar cu cel al altor agenţi de alchilare; cu toate acestea, rezistenţa încrucişată nu este văzută. Citotoxicitatea a fost corelată cu metabolismul pentru a da carbinolamine, care pot forma imine capabile de reticulare, sau se descompun pentru a da formaldehidă, care poate reacţiona cu nucleofilii de pe ADN sau proteine. Agentul este bine absorbit la administrare orală, bine distribuit şi se leagă foarte mult (90%) de proteinele plasmatice. Agentul este metabolizat extensiv în ficat de către CYP pentru a da metaboliţi demetilaţi

h3c.nxh3

N^N
h'c-nAnAn-ch'
ch3 ch3

Altretamina

Figura 10.7 • Structura chimică a altretaminei. prin carbinolaminele menţionate anterior. Eliminarea are loc în principal prin urină, sub formă de metaboliţi demetilaţi, cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 4 până la 10 ore. Mileosupresia şi greaţa/vărsăturile sunt toxicităţi care limitează doza. Alte reacţii adverse includ letargie, agitaţie, halucinaţii, erupţii cutanate şi creşteri ale nivelurilor transaminazelor, simptome asemănătoare gripei, crampe abdominale şi diaree.

O ANTIMETABOLIŢI

Antimetaboliţii sunt compuşi strâns înrudiţi ca structură cu o moleculă precursor celular, dar aceste substanţe impostore sunt capabile să împiedice utilizarea corectă sau formarea produsului celular normal. Aceşti antimetaboliţi sunt suficient de similari ca structură în multe cazuri pentru a interacţiona cu procesul celular normal, dar diferă într-un mod suficient pentru a modifica rezultatul acelei căi. Majoritatea antimetabolitilor sunt agenţi chimioterapeutici eficienţi pentru cancer prin interacţiunea cu biosinteza acizilor nucleici. Prin urmare, câteva dintre medicamentele utile utilizate în terapia cu antimetaboliţi sunt purinele, pirimidinele, folaţii şi compuşii înrudiţi. Medicamentele antimetaboliţi îşi pot exercita efectele prin mai multe mecanisme individuale care implică inhibarea enzimatică la situsuri active, alosterice sau înrudite. Cele mai multe dintre aceste enzime şi procese vizate

sunt implicate în etapele de reglare a diviziunii celulare şi a creşterii celulelor/ţesutului. Adesea, medicamentul administrat este de fapt o formă de promedicament a unui antimetabolit şi necesită activare in vivo pentru a produce inhibitorul activ. Administrarea multor antimetaboliţi purinici şi pirimidină necesită formarea nucleozidei şi în final a nucleotidei corespunzătoare pentru activitatea antimetabolită. Un antimetabolit şi produşii săi de transformare pot inhiba mai multe enzime diferite implicate în creşterea ţesuturilor. Aceste substanţe sunt în general specifice ciclului celular cu activitate în faza S.

Antimetaboliţii de purină şi pirimidină sunt adesea compuşi încorporaţi în acizii nucleici şi în polimerii acizilor nucleici (ADN, ARN etc.). Antifolaţii sunt compuşi proiectaţi să interacţioneze la situsurile cofactorilor pentru enzimele implicate în biosinteza bazelor acidului nucleic. Biosinteza acestor baze de acid nucleic depinde în mare măsură de disponibilitatea cofactorilor folaţi, prin urmare antimetaboliţii folaţilor îşi găsesc utilitate ca agenţi antineoplazici. Efectele antitumorale ale tuturor acestor compuşi care încearcă să se mascheze drept compusul precursor natural pot apărea din cauza unei defecţiuni în biosinteza macromoleculelor corespunzătoare. Exemple clasice de antimetaboliţi de pirimidină şi purină sunt 5-fluorouracil şi, respectiv, 6-mercaptopurină, iar antifolatul clasic este metotrexatul.

Analogul purinic 6-mercaptopurina şi produsele sale de bioactivare interacţionează cu multe enzime în diferitele etape ale diviziunii celulare.52 Activitatea 6-mercaptopurinei necesită bioactivarea ribonucleotidei sale, 6-tioinosinatul, de către enzima hipoxantin-guanin fosforibozil transferaza (HGPRT). 6-Tioinosinatul este un inhibitor puternic al conversiei 5-fosforibozilpirofosfatului în 5-fosforibozilamină. Riboza difosfat şi trifosfaţii 6-mercaptopurinei sunt inhibitori activi ai enzimei, iar trifosfatul poate fi încorporat în ADN şi ARN pentru a inhiba alungirea lanţului.

Analogul pirimidinic 5-fluorouracil a fost conceput pe baza observaţiei că, în anumite tumori, uracilul a fost folosit pentru biosinteza pirimidinei acizilor nucleici.53 Fluorul, în poziţia 5 a uracilului, blochează conversia uridilatului în timidilat, diminuând astfel biosinteza ADN-ului. Creşterea aciditǎţii indusă de fluor (efect inductiv) era de aşteptat să determine ca molecula să se lege mai puternic de enzimele din diferitele etape ale biosintezei pirimidinei. Timidina este o ţintă logică, deoarece se găseşte doar în ADN şi nu în ARN. 5-Fluorouracilul este activat prin anabolism la acid 5-fluoro-2-deoxiuridilic, iar această specie activată este un inhibitor puternic al timidilat sintetazei, enzima care transformă acidul 2'-deoxiuridilic în acid timidilic.

Metotrexatul inhibă legarea substratului acidului folic de enzima dihidrofolat reductază (DHFR), ducând la reduceri ale sintezei bazelor de acid nucleic, poate cel mai important, conversia uridilatului în timidilat catalizat de timidilat sintetaza, care necesită cofactori folat.

Căile pentru biosinteza normală a bazelor pirimidinice şi purinice sunt rezumate în Schemele 10.15 şi, respectiv, 10.16. Biosinteza monomerilor de pirimidină şi purină este o componentă centrală pentru formarea ADN şi ARN în celulele de mamifere. Procesul de

diviziune celulară şi creşterea ţesuturilor este un set foarte complex de evenimente biochimice cu multe controale de feedback. Astfel, medicamentele antimetabolite pe bază de pirimidină, purină şi structurile înrudite îşi pot exercita efectele prin modificarea multor procese şi căi metabolice. Etapa finală din Figura 10.15 ilustrează conversia ribonucleotidelor în dezoxiribonucleotide catalizate de ribonucleotid reductază. Substratul acestei enzime este ribonucleotidul difosfat, iar procesul este acelaşi atât pentru bazele purinice, cât şi pentru cele pirimidinice.

Medicamente pirimidinice

Medicamentele anticancerigene bazate pe structura pirimidinei sunt prezentate în Figura 10.8. Derivatul de pirimidină 5-fluorouracil (5-FU) a fost conceput pentru a bloca conversia uridinei în timidină. Biosinteza normală a timidinei implică metilarea poziţiei 5 a inelului pirimidinic al uridinei. Înlocuirea hidrogenului în poziţia 5 a uracilului cu un fluor are ca rezultat un medicament antimetabolit, ceea ce duce la formarea unui complex ternar covalent stabil compus din 5-FU, timidilat sintază (TS) şi cofactor (o specie de tetrahidrofolat). Calea normală de formare a timidinei din uridină catalizată de enzima TS este prezentată în Schema 10.17. Medicamentele anticancer care vizează această enzimă ar trebui să inhibe selectiv formarea ADN-ului deoarece timidina nu este o componentă normală a ARN-ului.

TS este responsabil pentru metilarea reductivă a deoxiuridină monofosfat (dUMP) de către 5,10-metilentetrahidrofolat pentru a produce dTMP şi dihidrofolat.54 Deoarece timina este unică pentru ADN, sistemul enzimatic TS joacă un rol important în replicare şi diviziunea celulară. Specia cofactorului tetrahidrofolat serveşte atât ca donor de un carbon, cât şi ca sursă de hidrură în acest sistem. Etapa iniţială a procesului implică atacul nucleofil de către o grupare sulfhidril a unui reziduu de cistină în poziţia 6 a dUMP. Enolatul rezultat se adaugă la metilenul de 5,10-CH2-THF, poate activat prin ionul N-5-iminiu foarte reactiv (vezi Schema 10.17). Ionul de iminiu se formează probabil la N-5 şi numai după ce 5,10-CH2-THF se leagă de TS.54

Deoxiuridin difosfat (dUDP) Uridin difosfat (UDP)

Schema 10.15 • Calea de biosinteză pentru nucleotidele pirimidinice.

Ionul de iminiu se formează probabil la N-5, deoarece este cel mai bazic dintre cei doi azoţi, în timp ce N-10 este grupul de plecare mai bun. Pierderea protonului la poziţia 5 a dUMP şi eliminarea folatului generează speciile exociclice de metilen uracil. Etapa finală implică transferul de hidrură de la THF şi eliminarea pentru a produce enzima, DHF şi dTMP.

5-Fluorouracilul este activat prin conversie la speciile de nucleotide corespunzătoare53, acid 5-fluoro-2-deoxiuridilic (vezi Schema 10.18). Acidul 5-fluor-2'-deoxiuridilic rezultat este un inhibitor puternic al timidilat sintetazei, enzima care transformă acidul 2'-

deoxiuridilic în acid timidilic. În reacţia de inhibare, gruparea sulfhidril a TS se adaugă prin adăugare de conjugat la poziţia 6 a fragmentului fluorouracil (Schema 10.19). Carbonul din poziţia 5 se leagă apoi de gruparea metilen a 5,10-metilentetrahidrofolatului după formarea iniţială a formei mai electrofile de folat, ionul N-5-iminiu. În procesul normal, această etapă este urmată de eliminarea dihidrofolatului din complexul ternar, regenerarea speciilor de enzime active şi a produsului timidină. Esenţial pentru acest proces este pierderea protonului în poziţia 5 a uracilului pentru a forma speciile exociclice de metilen uracil. 5-fluorul este stabil la eliminare şi rezultă un produs terminal, care implică enzima, cofactorul şi substratul, toate legate covalent (Schema 10.19).

Mecanismul chimic de inhibare a timidilat sintetazei de către 5-fluorouracil este prezentat în Schema 10.19. Acest proces arată în mod clar că, pentru a inactiva enzima TS, atât 5-FU, cât şi speciile de tetrahidrofolat sunt necesare pentru a forma complexul ternar. Unele studii clinice au arătat că administrarea unei surse de tetrahidrofolat înainte de tratamentul cu 5-FU are ca rezultat o inhibare mai mare a activităţii totale a TS. Sursa administrată de 5,10-metilentetrahidrofolat activ este leucovorin, N-5-formil-tetrahidrofolat.

TS este cel mai evident şi mai bine documentat mecanism de acţiune pentru activitatea citotoxică a 5-FU. Cu toate acestea, alte mecanisme pot juca un rol în valoarea globală a acestui medicament în tratamentul cancerului uman. Trifosfatul de 5-FU

5-fosforibozil pirofosfat

Glutamina

Amidofosforibozil transferaza

O

HO-F'-O

► Oh

ck?H2

OH OH

5-fosforibosilamina

Schema 10.16 • Calea biosintetică pentru nucleotidele purinice. (THF, tetrahidrofolat.)

Figura 10.8 • Medicamente anticanceroase pe bază de pirimidină şi compuşi înrudiţi.

nucleotidul este un substrat pentru ARN polimeraze, iar 5-FU este încorporat în ARN-ul unor linii celulare. Încorporarea 5-FU în ADN prin intermediul ADN polimerazei are loc în unele linii de ţesut, chiar dacă uracilul nu este o componentă comună a ADN-ului uman. 5-FU din ADN serveşte probabil ca substrat pentru editarea şi repararea enzimelor implicate în procesarea ADN-ului pentru diviziunea celulară şi creşterea ţesuturilor. Adăugarea reală de 5-FU în ARN şi/sau ADN poate să nu fie evenimentul citotoxic direct, dar încorporarea poate duce la o utilizare mai puţin eficientă a resurselor celulare. Semnificaţia acestor diferite mecanisme asupra efectelor citotoxice generale ale 5-FU poate varia în funcţie de linia celulară şi ţesut.

Activarea metabolică (anabolismul) a 5-FU necesară pentru a produce efecte anticancerigene reprezintă nu mai mult de 20% din cantitatea de medicament administrată la majoritatea pacienţilor. Inactivarea catabolică prin căile normale pentru uracil consumă aproximativ 80% din doză rămasă. Enzima majoră a catabolismului pirimidin este dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD), iar 5-FU este un substrat pentru această enzimă.55 Catabolismul DPD al 5-FU este prezentat în Schema 10.20. Formarea de dihidro-5-FU (5-FU-H2) are loc foarte rapid şi reprezintă cea mai mare parte a dozei totale de 5-FU la majoritatea pacienţilor. Astfel, a-fluoro-^-alanina este metabolitul uman major al 5-FU.56 Uracilul este, de asemenea, un substrat pentru acest sistem enzimatic şi a fost dozat cu promedicamente 5-FU şi 5-FU în încercarea de a satura DPD şi de a conserva speciile active de medicamente. Variabilitatea nivelurilor activităţii DPD în rândul populaţiei de pacienţi este un factor major în biodisponibilitatea 5- FU. Inhibitorii DPD, cum ar fi uracilul sau 5-clor-2,4-dihidroxipiridina (CDHP)53 cresc curba concentraţiei plasmatice-timp a 5-FU prin prevenirea catabolismului 5-FU. Un mecanism de rezistenţă la medicamente la pacienţii trataţi cu 5-FU poate fi cauzat de niveluri crescute de DPD în ţesutul ţintă. Biodisponibilitatea scăzută observată a 5-FU ca rezultat al eficienţei catabolice a DPD şi a altor enzime a condus la dezvoltarea unor căi şi programe unice de dozare, precum şi la dezvoltarea formelor de promedicamente ale 5-FU.53

Încercările de modificare chimică a 5-FU pentru a proteja de evenimentele catabolice au produs mai multe forme de promedicament, care sunt convertite prin transformare metabolică şi/sau chimică in vivo în medicamentul părinte 5-FU.57 Figura 10.8 arată structura formelor de promedicament mai comune ale 5-FU. Derivatul carbamat al 5'-deoxi-5-fluorocitidinei este cunoscut sub numele de capecitabină şi este transformat în 5-FU printr-o serie de etape de activare. Secvenţa de activare este prezentată în Schema 10.21. Etapa iniţială este hidroliza carbamatului urmată de dezaminare, apoi hidroliza fragmentului de zahăr pentru a produce 5-FU. Unii dintre aceşti paşi de activare au loc cu o rată mai mare în ţesutul tumoral conducând la acumularea selectivă în acele celule.53 Ultimul pas din secvenţa prezentată în Schema 10.21 este catalizat de fosforolaze, iar aceste enzime apar la niveluri mai ridicate în tumorile colorectale. În ciuda acestui proces complex de activare, capecitabina prezintă încă unele dintre toxicităţile semnificative ale 5-fluorouracilului. Tegafurul derivat de tetrahidrofuran este transformat lent în 5-FU, dar

necesită doze destul de mari pentru a atinge concentrațiile plasmatice terapeutice. Esterii derivatului N-hidroximetil al tegafurului prezintă o activitate anticanceroasă mai mare decât tegafurul.58

Analogii de pirimidină ca antimetaboliți pentru terapia cancerului au fost dezvoltați și pe baza structurii citozinei. Modificarea fragmentului normal de riboză sau dezoxiriboză a produs specii de medicamente utile, cum ar fi citarabina (ara-C) și gemcitabina, vezi Figura 10.8. Citozina arabinozidă (ara-C sau citarabină) este pur și simplu zahărul arabinoză

(textul continuă la pagina 378)

Schema 10.17 • Conversia biochimică a uridinei în timidină.

Schema 10.18 • Activarea metabolică a 5-fluorouracilului la 5-FdUMP.

oc-fluor-P-alanina

Schema 10.20 • Inactivarea catabolică a 5-FU de către dihidropirimidin dehidrogenază.

Schema 10.21 • Activarea metabolică a capecitabinei la 5-FU.

de riboză, iar singura diferență de structură este gruparea hidroxil epimerică din poziția 2' a zahărului pentoză. Acest zahăr epimeric este suficient de similar cu riboza naturală pentru a permite ara-C să fie încorporat în ADN, iar mecanismul său de acțiune poate include o încetinire a reacției de alungire a lanțului ADN prin intermediul polimerazei ADN sau ineficiențe celulare în procesarea sau repararea ADN-ului după încorporare.

Gemcitabina59 este rezultatul fluorizării poziției 2' a fragmentului de zahăr. Gemcitabina este specia 2',2'-difluor deoxicitidină și după anabolismul său la metaboliți difosfat și trifosfat, inhibă ribonucleotid reductaza și concurează cu 2'-deoxicitidin trifosfat pentru

încorporarea în ADN. Mecanismul de acţiune al gemcitabinei este probabil similar cu cel al ara-C, inclusiv modificarea ratei de încorporare în ADN, precum şi viteza de procesare şi reparare a ADN-ului.

Modificarea inelului pirimidinic a fost, de asemenea, explorată pentru dezvoltarea unor potenţiale medicamente anticancer bazate pe teoria antimetaboliţi. Mai mulţi analogi nucleozidici de pirimidină au mai mult sau un azot mai puţin în inelul heterociclic. Ele sunt cunoscute sub denumirea de nucleozide de azapirimidină sau deazapirimidină. 5-Azacitidina este un exemplu de medicament din această categorie (vezi Fig. 10.8). Acest compus a fost dezvoltat prin sinteză organică şi ulterior găsit ca produs natural al metabolismului fungic. Modul de acţiune al acestui compus este complex, implicând inhibarea reversibilă a ADN-metiltransferazei, iar această lipsă de ADN metilat activează genele supresoare de tumori. În anumite sisteme tumorale, este încorporat în acizii nucleici, ceea ce poate duce la erori de citire sau procesare.

Medicamente cu purine

Medicamentele anticancerigene bazate pe structura purinelor sunt prezentate în Figura 10.9. Proiectarea antimetaboliţilor pe baza structurii purinei a început cu gruparea tiol/sulfhidril izosterică pentru a înlocui gruparea 6-hidroxil a hipoxantinei şi guaninei. Unul dintre primele succese a fost 6-mercaptopurina (6-MP), analogul tiol al hipoxantinei.60 Această purină necesită bioactivarea ribonucleotidei sale, 6-tioinosinatul (6-MPMP), de către enzima HGPRT. Nucleotida rezultată (Schema 10.22) este un inhibitor puternic al unei etape timpurii în biosinteza purinelor bazice, conversia 5-fosforibosilpirofosfatului în 5-fosforibosilamină (vezi Schema 10.16). Riboza difosfat şi trifosfaţii 6-mercaptopurinei sunt inhibitori activi ai enzimei, iar trifosfatul poate fi încorporat în ADN şi ARN pentru a inhiba alungirea lanţului.61 Totuşi, acţiunea antineoplazică majoră a 6-MP pare să fie legată de inhibarea biosintezei purinelor.

Tioguanina (6-TG) este analogul 6-mercapto al guaninei, analog cu 6-MP. Tioguanina este transformată în ribonucleotida sa de către aceeaşi enzimă care acţionează asupra 6-mercaptopurinei. Se transformă în continuare în difosfaţi şi trifosfaţi. Aceste specii inhibă cele mai multe dintre aceleaşi enzime care sunt inhibate de 6-mercaptopurină.62 Tioguanina este, de asemenea, încorporată în ARN, iar metabolitul său 2'-deoxi este încorporat în ADN. Încorporarea în ARN şi ADN şi ruperea ulterioară a acestor polimeri poate reprezenta o parte mai mare a activităţii antineoplazice a tioguaninei în comparaţie cu 6-MP.63

CH3

Schema 10.22 • Conversia 6-MP în 6-tioinozin-5-monofosfat activ (6-MPMP) prin HPGRT şi inactivarea prin xantin oxidază şi tiopurin metil transferază.

Activitatea antineoplazică a acestor purine, precum şi a majorităţii antimetaboliţilor, depinde de ratele relative de activare şi inactivare enzimatică a acestor compuşi în diferite ţesuturi şi celule. Rezistenţa la medicamente în anumite linii celulare poate fi cauzată de o activitate mai scăzută a enzimelor de activare sau de o activitate mai mare a enzimelor catabolice.64 Pentru antimetaboliţii purinici clasici, căile majore de inactivare 6-MP (vezi Schema 10.22) includ S-metilarea prin tiopurină-S-metil-transferaza (TPMT) şi oxidarea de către Xantina X6anzyme (Xanton enzima). oxidaza transformă medicamentele în acid tiouric inactiv, iar inhibarea enzimelor responsabile de descompunerea catabolică a medicamentelor purinice poate potenţa activitatea antineoplazică a medicamentului. Alopurinolul este un inhibitor puternic al xantin oxidazei şi este adesea folosit ca adjuvant în terapia medicamentoasă împotriva cancerului purinic. Alopurinolul creşte atât potenţa, cât şi toxicitatea 6-mercaptopurinei. Importanta sa principala este ca previne toxicitatea renala a acidului uric cauzata de eliberarea de purine din celulele canceroase distruse.

Derivaţii heterociclici ai 6-mercaptopurinei, cum ar fi azatioprina, au fost proiectaţi pentru a o proteja de reacţiile catabolice. Deşi azatioprina are activitate antitumorală, nu este semnificativ mai bună decât 6-mercaptopurina. Are totuşi un rol important ca agent imunosupresor în transplanturile de organe. Adenina arabinozidă (Vidarabină) conţine zahăr, D-arabinoză, care este epimeric cu D-riboză în poziţia 2'. Această modificare structurală îl face un inhibitor competitiv al ADN polimerazei, iar această activitate reprezintă atât activitatea sa antineoplazică, cât şi acţiunea sa antivirală. Adenina arabinozidă şi unii dintre derivaţii săi sunt limitate în efectul lor antitumoral prin susceptibilitatea la adenozin deaminază. Această enzimă le transformă în derivaţi inactivi ai hipoxantinei arabinozide. Nivelurile ridicate de adenozin deaminază reprezintă rezistenţa anumitor tumori la acţiunea adenin arabinozidei.

Adăugarea de fluor la fragmentul de zahăr a produs unele medicamente pe bază de purină cu rezistenţă la activitatea catabolică a adenozin deaminazei. Spre deosebire de susceptibilitatea adenozin arabinozidei la adenozin deaminaza, derivatul său 2-fluor, fludarabina, este stabil la această enzimă. Activitatea antineoplazică a fludarabinei depinde de conversia sa anabolică în trifosfatul corespunzător. 2-Cloro-2'-deoxiadenozina (cladribina) este, de asemenea, rezistentă la adenozin deaminaza. Este fosforilat în celule la trifosfat de citidin kinaza, iar trifosfatul inhibă enzimele necesare pentru repararea ADN-ului.

Folati

Acidul folic şi structurile principalelor medicamente anticancerigene antifolat sunt prezentate în Figura 10.10. Metotrexatul este antimetabolitul clasic al acidului folic derivat structural prin N-metilarea reziduului de acid para-aminobenzoic (PABA) şi înlocuirea unui hidroxil pteridin cu gruparea amino bioizosterică. Conversia —OH în —NH2 creşte

bazicitatea N-3 şi dă o afinitate mai mare pentru enzimă. Acest medicament inhibă competitiv legarea substratului acidului folic de enzima DHFR, ducând la reduceri ale sintezei bazelor acidului nucleic, poate cel mai important, conversia uridilatului în timidilat catalizat de timidilat sintetaza. sinteza. Interconversia diferitelor specii de folaţi este prezentată în Schema 10.23. Amintiţi-vă că în Schema 10.16, THF-urile sunt cofactori în cel puţin două etape cheie în biosinteza normală a purinelor.

Metotrexatul66 este un agent antineoplazic cu spectru larg utilizat în mod obişnuit în tratamentul leucemiei limfoblastice şi mieloblastice acute şi al altor limfoame şi sarcoame. Reacţiile adverse majore observate sunt supresia măduvei osoase, fibroza pulmonară şi ulceraţia GI. Leucovorin este adesea administrat la 6 până la 24 de ore după metotrexat pentru a preveni efectele pe termen lung asupra celulelor normale prin prevenirea inhibării sintezei ADN-ului. Legat de aceasta este Pemetrexed, dar scopul său este mai mare prin faptul că nu numai că inhibă DHFR, ci şi TS şi glicinamid ribonucleotid formiltransferaza (GARFT), care este implicată în biosinteza purinelor (vezi Fig. 10.16). Materialul este preluat în celulele tumorale de către sistemele de purtători de folaţi redus şi ulterior transformat în poliglutamat, care este reţinut în celulă.

Produse

5-FLUOROURACIL (5-FU, EFUDEX, ADRUCIL, FLUOROPLEX)

Medicamentul este disponibil într-un flacon de 500 mg sau 10 ml pentru utilizare IV şi ca cremă topică de 1% şi 5%. 5-FU este utilizat în tratamentul mai multor tipuri de carcinom, inclusiv cancerul de sân,

Figura 10.10 • Structurile medicamentelor anticanceroase cu acid folic şi antifolat.

cancer colorectal, cancer de stomac, cancer pancreatic şi utilizare locală în cancerul bazocelular al pielii. Mecanismul de acţiune include inhibarea enzimei TS de către metabolitul monofosfat de deoxiriboză, 5-FdUMP. Metabolitul trifosfat este încorporat în ADN şi riboză trifosfat în ARN. Aceste încorporări în lanţurile în creştere au ca rezultat inhibarea sintezei şi a funcţiei ADN şi ARN. Rezistenţa poate apărea ca urmare a exprimării crescute a TS, niveluri scăzute de substrat redus de folat 5,10-metilentetrahidrofolat sau niveluri crescute de dihidropirimidin dehidrogenază. Dihidropirimidin dehidrogenaza este principala enzimă responsabilă de catabolismul 5-FU.

Biodisponibilitatea după absorbţia orală este neregulată. Administrarea de 5-FU pe cale IV produce concentraţii mari de medicament în măduva osoasă şi ficat. Medicamentul se distribuie în sistemul nervos central (SNC). Interacţiunile medicamentoase semnificative includ toxicitatea sporită şi activitatea antitumorală a 5-FU după pretratamentul cu leucovorină. Toxicităţile includ mielosupresia limitatoare de doză, mucozită, diaree şi sindromul mână-picior (amorţeală, durere, eritem, uscăciune, erupţie cutanată, umflare, pigmentare crescută, modificări ale unghiilor, prurit la mâini şi picioare).

CAPECITABINĂ (XELODA)

Medicamentul este disponibil sub formă de comprimate de 150 şi 500 mg pentru uz oral. Acest medicament este o formă de promedicament cu fluoropirimidină carbamat de 5-fluorouracil (5-FU). Este utilizat pentru a trata cancerul de sân şi cancerul colorectal. Medicamentul este transformat în 5-FU de către enzima timidin fosforilază în urma activităţii esterazei pentru a hidroliza fragmentul carbamat şi a dezaminării. Capecitabina este uşor absorbită de tractul gastro-intestinal, iar concentraţiile plasmatice maxime ale 5-FU apar la aproximativ 2 ore după administrarea orală. Indicaţiile, interacţiunile medicamentoase şi toxicităţile sunt echivalente cu cele ale 5-FU.

CITARABINA (CYTOSIN ARABINOSIDE, ARA-C, CYTOSAR-U, TARABINE)

Medicamentul este disponibil în flacoane multidoze de 100, 500, 1000 şi 2000 mg pentru utilizare IV. Citarabina este utilizată în tratamentul leucemiei mieloide acute şi LMC. Acest medicament este un analog de deoxicitidină izolat iniţial din buretele Cryptothethya crypta. Este activ după activarea intracelulară a metabolitului nucleotidic ara-CTP. Ara-CTP rezultat este încorporat în ADN, rezultând terminarea lanţului şi inhibarea sintezei şi funcţiei ADN. Rezistenţa poate apărea din cauza activării sau transportului scăzut şi a defalcării catabolice crescute. Defalcarea metabolică în tractul gastro-intestinal duce la o biodisponibilitate

slabă. Medicamentul se distribuie rapid în ţesuturi şi în totalul apei corporale, nivelurile lichidului cefalorahidian (LCR) ajungând la 20% până la 40% din cele din plasmă. Citidin deaminaza este enzima catabolică primară implicată în inactivarea citarabinei. Interacţiunile medicamentoase includ antagonismul efectelor gentamicinei, scăderea biodisponibilităţii orale a digoxinei, precum şi creşterea citotoxicităţii diferiţilor agenţi de alchilare, cisplatină şi radiaţii ionizante. Pretratamentul cu metotrexat măreşte formarea metaboliţilor ara-CTP, rezultând o citotoxicitate sporită.

Acid formil tetrahidrofolic N5 (Leucovorin)

Schema 10.23 • Interconversia diferitelor specii de folat. (DHFR, dihidrofolat reductază.)

Toxicităţile includ mielosupresie, leucopenie şi trombocitopenie, greaţă şi vărsături anorexie, diaree şi mucozită. Neurotoxicitatea este de obicei exprimată ca ataxie, letargie şi confuzie. O reacţie alergică descrisă adesea la copii şi adolescenţi include febră, mialgie, stare de rău, dureri osoase, erupţii cutanate, conjunctivită şi dureri în piept.

FLOXURIDINA (FLUORODEOXYURIDINA, FUDR)

Medicamentul este disponibil sub formă de flacon de 500 mg de pulbere liofilizată. Medicamentul este utilizat pentru a trata adenocarcinomul GI metastatic. Mecanismul de acţiune al acestui analog de deoxinucleozid de fluoropirimidină implică conversia metabolică în metaboliţi de 5-fluorouracil (5-FU), rezultând inhibarea TS, perturbând astfel sinteza, funcţia şi repararea ADN-ului. Rezistenţa poate apărea din cauza exprimării crescute a TS, nivelurilor scăzute de 5,10-metilentetrahidrofolat de folat redus, activităţii crescute a enzimelor de reparare a ADN-ului şi exprimării crescute a dihidropirimidin dehidrogenazei (enzima catabolică majoră). Medicamentul este slab absorbit din tractul gastro-intestinal şi este metabolizat extensiv la metaboliţi 5-FU şi 5-FU. Dihidropirimidin dehidrogenaza este principala enzimă responsabilă pentru catabolismul 5-FU şi este prezentă în ficat, mucoasa gastrointestinală, globule albe şi rinichi. Profilurile de interacţiune şi toxicitate medicamentoase sunt echivalente cu cele ale 5-FU.

GEMCITABINĂ (DFDC, GEMZAR)

Medicamentul este disponibil sub formă de sare clorhidrat în flacoane liofilizate cu doză unică de 200 şi 1000 mg pentru utilizare IV. Gemcitabina este utilizată pentru a trata cancerul vezicii urinare, cancerul de sân, cancerul pancreatic şi NSCLC. Gemcitabina este un radiosensibilizant puternic şi creşte citotoxicitatea cisplatinei. Mecanismul de acţiune al acestui analog de deoxicitidină substituit cu fluor implică inhibarea sintezei şi a funcţionării ADN prin terminarea lanţului ADN. Metabolitul trifosfat este încorporat în ADN inhibând mai multe ADN polimeraze şi încorporat în ARN inhibând funcţionarea corectă a ARNm. Rezistenţa poate apărea din cauza scăderii exprimării enzimei de activare deoxicitidin

kinazei sau scăderii transportului medicamentului, precum şi a exprimării crescute a enzimelor catabolice. Biodisponibilitatea orală a medicamentului este scăzută din cauza dezaminării în tractul gastro-intestinal şi medicamentul nu traversează bariera hemato-encefalică. Metabolizarea prin dezaminare la 2', 2'-difluoruridină (dFdU) este extinsă. Toxicitatea medicamentului include mielosupresie, febră, stare de rău, frisoane, dureri de cap, mialgii, greaţă şi vărsături.

CLADRIBINA (2-CLORODEOXIADENOZINA,

CDA, LEUSTATIN)

Medicamentul este disponibil într-un flacon de unică folosinţă de 10 mg sau 10 ml pentru utilizare IV. Cladribina este utilizată pentru leucemia limfocitară cronică, leucemia cu celule păroase şi limfomul non-Hodgkin. Mecanismul de acţiune al acestui analog de deoxiadenozină purinică implică încorporarea în ADN, rezultând inhibarea extensiei lanţului ADN şi inhibarea sintezei şi funcţiei ADN. Această încorporare în ADN are loc prin specia activă a metabolitului trifosfat. Gruparea 2-clor de pe inelul de adenină produce rezistenţă la descompunerea de către adenozin deaminaza. Rezistenţa la efectele anticancer poate apărea din cauza scăderii exprimării enzimei activatoare sau a supraexprimării enzimelor catabolice. Biodisponibilitatea orală este variabilă şi este în medie de aproximativ 50%. Medicamentul traversează bariera hemato-encefalică; cu toate acestea, concentraţiile LCR ajung doar la 25% din cele din plasmă. Medicamentul este activat selectiv în interiorul celulei, iar concentraţiile intracelulare ale metaboliţilor fosforilaţi le depăşesc pe cele din plasmă. Toxicităţile includ mielosupresia, neutropenia, imunosupresia, febra, greaţa şi vărsăturile.

FLUDARABINA (2-F-ARA-AMP, FLUDARA)

Medicamentul este disponibil sub formă de sare de fosfat într-un flacon de 50 mg pentru utilizare IV. Fludarabina este utilizată pentru a trata leucemia limfocitară cronică şi limfomul non-Hodgkin. Mecanismul de acţiune implică metabolitul trifosfat şi inhibarea acestuia a elongării lanţului ADN. Gruparea 2-fluor de pe inelul de adenină face fludarabina rezistentă la descompunerea de către adenozin deaminaza. Medicamentul este rapid defosforilat la 2-fluoro-ara-adenozină (F-ara-A) după administrare. F-ara-A este luat în celulă şi ulterior refosforilat pentru a produce trifosfatul (F-ara-ATP), specia de medicament activ. Rezistenţa poate apărea prin scăderea expresiei enzimelor activatoare şi scăderea transportului medicamentului. Fludarabina este biodisponibilă pe cale orală şi este distribuită în tot organismul atingând niveluri ridicate în ficat, rinichi şi splină. Medicamentul este metabolizat în F-ara-A, care intră în celule prin sistemul de transport nucleozide şi este refosforilat de deoxicitidin kinază la fludarabină monofosfat şi în cele din urmă fludarabină trifosfat, specia activă. Aproximativ 25% din F-ara-A este excretat nemodificat în urină. Interacţiunile medicamentoase includ o incidenţă crescută a toxicităţii pulmonare fatale atunci când fludarabina este utilizată în asociere cu pentostatina. În plus, fludarabina poate potenţa efectele altor medicamente anticanceroase, inclusiv citarabină,

ciclofosfamidă şi cisplatină. Toxicităţile includ mielosupresia, imunosupresia, febra, greaţa şi vărsăturile.

MERCAPTOPURINĂ (6-MP, MERCAPTOPURINUM, PURINETHOL)

Medicamentul este disponibil sub formă de tablete de 50 mg pentru uz oral. Utilizările primare ale mercaptopurinei sunt în tratamentul leucemiei limfoblastice, leucemiei limfocitare acute şi bolii Crohn. Mecanismul de acţiune include încorporarea mercaptopurinei în ADN şi ARN prin metabolitul trifosfat. Această încorporare inhibă sinteza şi funcţia ADN-ului sau ARN-ului modificat rezultat. Medicamentul părinte este inactiv şi necesită fosforilare pentru activitate. Rezistenţa poate apărea prin scăderea expresiei enzimelor activatoare sau prin creşterea expresiei enzimelor catabolice majore. Absorbţia orală este în general incompletă (aproximativ 50%) şi medicamentul nu intră în SNC în cantităţi terapeutice. Mercaptopurina este metabolizată prin metilare, iar produsul metilat are activitate anticanceroasă. Oxidarea de către xantinoxidază produce metaboliţi inactivi. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor de xantinoxidază, cum ar fi alopurinolul, poate spori potenţa mercaptopurinei prin inhibarea defalcării sale catabolice. Toxicităţile pentru mercaptopurină includ mielosupresia, imunosupresia, greaţa, vărsăturile, diareea, pielea uscată, urticaria şi fotosensibilitatea.

TIOGUANINA (6-TIOGUANINA, 6-TG, TABLOID)

Medicamentul este disponibil sub formă de tablete de 40 mg pentru uz oral. Tioguanina este utilizată pentru a trata leucemia acută nelimfocitară. Mecanismul de acţiune implică încorporarea trifosfatului în ADN şi ARN, rezultând inhibarea procesării şi a funcţiei. Fosforilarea intracelulară este necesară pentru activitatea şi inhibarea biosintezei purinelor. Rezistenţa poate include scăderea expresiei enzimei de activare, scăderea transportului medicamentului şi/sau creşterea expresiei enzimelor catabolice. Absorbţia orală a tioguaninei este slabă, iar medicamentul nu pare să traverseze bariera hemato-encefalică. Căile metabolice majore implică dezaminarea sau metilarea. Tioguanina nu este un substrat pentru enzima xantin oxidaza, spre deosebire de mercaptopurina. Toxicităţile includ mielosupresia, imunosupresia, greaţa, vărsăturile, mucozitele şi diareea.

PENTOSTATIN (2'-DEOXICOFORMICIN,

DCF, NIPENT)

Medicamentul este disponibil în flacoane de 10 mg pentru utilizare IV. Medicamentul este utilizat pentru a trata leucemiile, cum ar fi leucemia cu celule păroase, leucemia limfocitară cronică şi leucemia limfoblastică. Mecanismul de acţiune implică inhibarea enzimei adenozin deaminazei producând niveluri celulare crescute de deoxiadenozină şi deoxiadenozin trifosfat (dATP). Nivelurile crescute de dATP sunt citotoxice pentru limfocite. Pentostatina este un produs de fermentaţie al Streptomyces antibioticus. Rezistenţa pare să implice scăderea transportului celular sau creşterea expresiei enzimelor catabolice. Instabilitatea acidă împiedică administrarea orală, iar medicamentul este administrat doar IV. Medicamentul este distribuit în apa totală a corpului, dar nu intră în SNC. Cea mai mare

parte a dozei este excretată nemodificată în urină. Toxicitate pulmonară fatală a apărut atunci când pentostatina şi fludarabina sunt utilizate în asociere. Toxicităţile includ mielosupresia, imunosupresia, greaţa, vărsăturile, cefaleea, letargia şi oboseala.

METHOTREXAT (MTX, ABITREXAT,

MEXATE, FOLEX)

Medicamentul este disponibil în flacoane de 50, 100, 200 şi 1000 mg pentru utilizare IV. Metotrexatul este utilizat pentru a trata mai multe tipuri de cancer, inclusiv cancerul de sân, cancerul vezicii urinare, cancerul colorectal şi cancerul capului şi gâtului. Mecanismul de acţiune al metotrexatului implică inhibarea DHFR care duce la o epuizare a acidului folic critic redus. Folaţii redusi sunt necesari pentru biosinteza mai multor purine şi pirimidine. Rezistenţa la metotrexat poate apărea din cauza scăderii transportului mediat de purtător al medicamentului în celule sau a exprimării crescute a enzimei ţintă DHFR. Biodisponibilitatea orală variază în funcţie de doză din cauza proceselor de absorbţie saturabile şi sunt necesare doze mari pentru a atinge nivelurile terapeutice în SNC. Majoritatea dozei medicamentului este excretată nemodificată în urină. Excreţia renală a metotrexatului este inhibată de mai multe medicamente cu acid carboxilic, cum ar fi penicilinele, probenecidul, agenţii antiinflamatori nesteroidieni şi aspirina. Metotrexatul sporeşte efectele antitumorale 5-FU atunci când este administrat cu 24 de ore înainte de fluoropirimidină. Toxicitatea metotrexatului include mielosupresie, mucozită, greaţă, vărsături, dureri de cap severe, toxicitate renală, disfuncţie cerebrală acută, erupţii cutanate şi hiperpigmentare.

PEMETREXED (MTA, ALIMTA)

Medicamentul este disponibil într-un flacon steril de 100 mg pentru utilizare IV. Medicamentul pare a fi eficient împotriva unei game de tumori, inclusiv mezoteliom, NSCLC, cancer colorectal, cancer de vezică urinară şi cancer pulmonar. Mecanismul de acţiune implică inhibarea TS, rezultând inhibarea timidilatului şi a sintezei ADN. Acest medicament este un analog pirolopirimidinic al folatului cu activitate antifolat. Rezistenţa poate apărea prin creşterea expresiei TS, scăderea afinităţii de legare pentru TS sau scăderea transportului medicamentului în celule. Medicamentul se administrează numai pe cale IV şi se distribuie în toate ţesuturile. Are loc activarea celulară a formelor poliglutamate mai puternice, iar cea mai mare parte a dozei este excretată nemodificată în urină. Interacţiunile medicamentoase şi profilurile de toxicitate sunt similare cu cele ale metotrexatului.

TRIMETREXAT (TMTX, NEUTREXIN)

Medicamentul este disponibil sub formă de pulbere liofilizată în flacoane de 5 sau 30 mg pentru utilizare IV. Medicamentul este utilizat pentru a trata cancerul colorectal, cancerul capului şi gâtului, precum şi NSCLC. Mecanismul de acţiune al trimetrexatului implică antagonismul folaţilor şi inhibarea sintezei timidilatului. Trimetrexatul nu formează aducti intracelulari de poliglutamat la fel ca metotrexatul şi alţi compuşi înrudiţi. Rezistenţa poate apărea prin creşterea expresiei enzimei ţintă, scăderea afinităţii de legare pentru enzima

ţintă sau scăderea transportului intracelular al medicamentului. Trimetrexatul este administrat numai pe cale IV şi distribuit în întreg organismul cu legare extinsă de proteinele plasmatice. Principalele căi catabolice implică O-demetilarea urmată de conjugarea glucuronidelor. Interacţiunile medicamentoase şi profilurile de toxicitate sunt similare cu cele pentru metotrexat.

HIDROXIUREE (DROXIA, HIDREA)

HONH-CO-NH2. Medicamentul este disponibil într-o capsulă de 500 mg pentru uz oral. Hidroxiureea este adesea considerată un medicament antimetabolit şi este utilizată pentru a trata leucemia mielogenă, cancerul ovarian şi trombocitoza esenţială. Mecanismul de acţiune al hidroxiureei implică inhibarea biosintezei ADN prin inhibarea enzimei ribonucleotid reductazei (vezi Fig. 10.15). Rezistenţa poate apărea prin exprimarea crescută a ribonucleotid reductazei. Biodisponibilitatea orală este destul de mare, apropiindu-se de 100%, iar medicamentul este distribuit în toate ţesuturile. Hidroxiureea intră cu uşurinţă în SNC şi se distribuie în laptele matern uman. O mare parte din doza totală este excretată nemodificată în urină. S-a demonstrat că medicamentul creşte toxicitatea 5-FU, iar hidroxiureea poate creşte eficacitatea unor medicamente antimetabolite HIV. Profilul de toxicitate include mielosupresie, leucopenie, greaţă, vărsături, prurit hiperpigmentare, cefalee, somnolenţă şi confuzie.

O ANTIBIOTICE ŞI NATURAL

PRODUSE

O varietate de agenţi anticancer disponibili astăzi sunt derivaţi din surse naturale, mulţi dintre aceştia fiind obţinuţi din surse microbiene (antibiotice). Multe dintre antibioticele antineoplazice sunt produse de ciuperca din sol Streptomyces. Atât clasele de antibiotice, cât şi cele de produse naturale au multiple efecte inhibitoare asupra creşterii celulare; cu toate acestea, acţionează în primul rând pentru a perturba funcţia ADN-ului şi diviziunea celulară.

Există mai multe mecanisme prin care aceşti agenţi vizează ADN-ul, inclusiv intercalarea, alchilarea şi ruperea catenei fie direct, fie ca rezultat al inhibării enzimatice. Intercalarea este un proces prin care o moleculă plană de dimensiunea adecvată se inserează între perechile de baze adiacente ale ADN-ului şi, astfel, provoacă o derulare locală care poate perturba funcţia normală de şablon a ADN-ului. Intercalarea necesită ca medicamentul să inducă o cavitate între perechile de baze, astfel încât să poată avea loc inserţia. Interacţiunea dintre intercalator şi perechile de baze adiacente are loc prin suprapunerea orbitalilor p ai intercalatorului şi perechile de baze. Orbitalii p ai speciilor de intercalare sunt furnizaţi de o combinaţie de sisteme aromatice şi conjugate care conferă planaritatea necesară pentru intercalare. Interacţiunea medicament-ADN este în continuare stabilizată de lanţurile laterale ataşate la speciile de intercalare. Lanţurile laterale includ adesea un fragment cationic, care poate forma legături ionice cu scheletul fosfat anionic. Moduri alternative de stabilizare pot apărea printr-o combinaţie de interacţiune van der Waals sau

legături de hidrogen. Rezultatul general al acestor interacţiuni este de a provoca o îndoire locală sau o îndoire a ADN-ului, rezultând o denaturare locală a formei. Acest lucru poate produce mai multe efecte, dar este adesea asociat cu inhibarea funcţiei normale a ADN-ului.

În virtutea capacităţii lor de a induce îndoiri sau îndoiri ale ADN-ului, intercalatorii pot duce, de asemenea, la inhibarea enzimelor topoizomerazei. Pentru ca celula să stocheze cei aproape 2 m de ADN pe care îi conţine, este necesar să se plieze materialul genetic într-o formă mai compactă şi în acest proces se produc noduri şi încurcături. Enzimele topoizomerazei sunt responsabile pentru derularea şi relaxarea ADN-ului, astfel încât să se poată produce transcripţia.67 Există două tipuri majore de enzime topoizomeraze, care sunt locuri importante de acţiune pentru antineoplazice. Topoizomeraza I face o rupere cu o singură catenă în ADN şi, ulterior, permite celeilalte catene să se rotească, eliberând orice tensiune asociată cu procesul de împachetare şi, ulterior, resigilează catena ruptă. Topoizomeraza II produce rupturi dublu-catenar în ADN permiţând unui lanţ intact să treacă şi apoi resigilate ruptura dublu-catenară. În acest fel, poate ameliora înnodarea care are loc la plierea ADN-ului. Se crede că ambele enzime recunosc secvenţe de ADN, se leagă şi funcţionează prin formarea unei legături fosfodiester tranzitorii între catena de ADN şi un reziduu de tirozină prezent pe proteină. Inhibarea poate apărea la diferite etape ale procesului astfel încât, dacă există o stabilizare a complexului scindabil, etapa de reetanşare poate fi întârziată sau prevenită, rezultând ruperea firului. Acest lucru poate activa apoi cascada apoptotică.

Există mai multe produse naturale care sunt capabile să perturbe formarea şi funcţia fusului mitotic. Acestea includ epipodofilotoxinele, taxanii şi alcaloizii vinca. Fusul mitotic se formează în timpul fazei M a ciclului celular şi este responsabil pentru mutarea ADN-ului replicat la capetele opuse ale celulei în pregătirea diviziunii celulare. În timpul profazei, citoscheletul format din proteine, care dă forma celulei, începe să se descompună, oferind elementele de bază ale fusului mitotic. Celula progresează apoi la prometafază, unde membrana nucleară începe să dispară şi fusul începe să se formeze ataşând centrozomii de kinetochores, care sunt proteine care unesc cele două cromatide surori. Tensiunea este apoi aplicată fusului, astfel încât în timpul metafazei, cromatidele să se alinieze lângă centrul celulei. În anafază, o creştere suplimentară a tensiunii separă cromatidele surori la kinetocor şi sunt trase la capetele opuse ale celulei. În cele din urmă, microtubulii se vor dezintegra şi vor reforma citoscheletul. Procesul este foarte controlat şi există mai multe proteine, inclusiv „proteine motorii", care sunt implicate în coordonarea procesului.

Actinomicine

Actinomicinele sunt un grup de compuşi care sunt izolaţi din diferite specii de Streptomyces, toţi care conţin acelaşi cromofor fenoxazon, dar diferă în porţiunea de peptidă ataşată. Iniţial, aceste materiale au fost investigate pentru a fi utilizate ca antibiotice, dar s-au dovedit a fi prea toxice. Din acest grup a apărut actinomicina D, care este cunoscută sub denumirea de dactinomicină şi conţine pentapeptide identice legate printr-o legătură amidă utilizând gruparea amino a L-treoninei cu carbonili la poziţiile 1 şi

9.68. Pentapeptidele şi anume L-treonina, D-valină, L-prolină, sarcozină şi L-lactonil-hidroetilvalină L-treonina şi gruparea carboxil a L-metilvalinei (Fig. 10.11).

Dactinomicina se leagă necovalent de ADN-ul dublu catenar prin intercalarea parţială între bazele guanin-citozină adiacente, ducând la inhibarea funcţiei ADN-ului. Caracteristica structurală a dactinomicinei importantă pentru mecanismul său de citotoxicitate este inelul fenoxazonic plan, care facilitează intercalarea între perechile de baze ADN. Buclele peptidice sunt situate în canalul minor şi asigură interacţiuni suplimentare (Fig. 10.12). Se crede că preferinţa pentru perechile de baze GpC este parţial legată de formarea unei legături de hidrogen între grupările 2-amino ale

guanina şi carbonilii reziduurilor de L-treonină.69 Se propune să se formeze interacţiuni hidrofobe suplimentare şi legături de hidrogen între buclele peptidice şi perechile de zaharuri şi baze din canalul minor. În total, actinomicina D se întinde pe patru până la cinci perechi de baze ADN (Fig. 10.12). Acest lucru are ca rezultat o afinitate mare cu molecula care se disociază lent de ADN. Pentru moleculă sunt de asemenea posibile moduri suplimentare de legare. Efectul principal al acestei interacţiuni este inhibarea sintezei ARN-ului direcţionat de ADN şi în mod specific ARN polimerazei. Sinteza ADN-ului poate fi, de asemenea, inhibată, iar agentul este considerat specific ciclului celular pentru fazele G1 şi S. S-a descoperit că medicamentul se leagă de ADN monocatenar şi ADN dublu catenar fără secvenţe GpC adiacente.70 S-a sugerat că legarea de ADN monocatenar poate apărea pe măsură ce catenele se separă în timpul transcripţiei şi acest lucru poate fi responsabil pentru inhibarea ARN polimerazei. Inhibarea topoismazei II are loc, de asemenea, astfel încât complexul enzimă-ADN este stabilizat şi se poate observa ruperea catenei. Rezistenţa este cauzată de scăderea capacităţii celulelor tumorale de a prelua medicamentul şi efluxul mediat de glicoproteina P (Pgp).

Figura 10.12 • Reprezentarea complexului dactinomicin-ADN. (Retipărit cu permisiunea lui Hou, M.

H., şi colab.: Nucleic Acids Res. 30:4910, 2002.)

Antracicline

Antibioticele antracicline (Fig. 10.13) sunt caracterizate printr-un nucleu antracen planar oxidat fuzionat cu un inel ciclohexan care este ulterior conectat printr-o legătură glicozidică la un amino zahăr. Descoperiţi iniţial la începutul anilor 1960 când au fost izolaţi din Streptomyces peucetius, au fost descoperiţi ulterior sute de compuşi aparţinând acestei clase, dintre care cinci sunt utilizaţi clinic în Statele Unite (doxorubicină, daunorubicină,

idarubicină, epirubicină şi valrubicină). Sistemele conjugate găsite în aceste molecule conferă o culoare roşie, care se reflectă în nume.

Studiile asupra mecanismului prin care antraciclinele îşi manifestă efectele citotoxice s-au concentrat iniţial pe capacitatea compuşilor de a se asocia cu ADN-ul rezultat din intercalarea sistemului lor inelar plan întărit de legarea auxiliară a amino-zahărului. Lucrările ulterioare s-au concentrat pe capacitatea acestor compuşi de a genera radicali liberi. Deşi se consideră că generarea de radicali liberi este importantă în toxicitate, nu s-a dovedit că apar în nucleu şi, prin urmare, nu este probabil asociată cu efectele lor antiproliferative. În prezent, mecanismul acceptat implică intercalarea urmată de inhibarea topoizomerazei II rezultând ruperea catenei care duce la apoptoză.72 Antraciclinele sunt considerate specifice pentru faza S a ciclului celular. Există date care susţin legarea crescută a p53 de ADN atunci când se administrează antracicline, ceea ce ar stimula procesul apoptotic, deşi unele studii nu au reuşit să confirme acest lucru.73,74 Mai mulţi dintre aceşti agenţi au fost cocristalizaţi cu oligomeri B-ADN şi structura tridimensională determinată prin cristalografie cu raze X. Caracteristicile generale arată inelele B şi C care se intercalează între perechile de baze CpG şi inelul D care iese în canelura majoră. Partea de zahăr se află în canalul minor şi împreună cu inelul A este important pentru interacţiunea şi inhibarea topoizomerazei II prin stabilizarea complexului clivabil. Zahărul amino pare să joace un rol deosebit de important, iar compuşii cărora le lipseşte această funcţionalitate nu au reuşit să inhibe enzima. În cazul doxorubicinei şi daunorubicinei, specificitatea este asigurată de legătura de hidrogen dintre O-9 a antraciclinei şi N-2 şi N-3 a guaninei. Datele cu raze X au sugerat, de asemenea, că interacţiunea cu ADN-ul este stabilizată prin formarea mai multor legături de hidrogen prin intermediul moleculelor de apă de legătură.75 Formarea legăturilor covalente între antracicline şi ADN este susţinută şi de câteva studii în care formaldehida este produsă prin oxidarea componentelor celulare sau a altor molecule de antraciclină. Această oxidare rezultă din producerea de ROS, cum ar fi H2O2, care sunt generate în timpul ciclării redox a antraciclinelor (Schema 10.24). Formaldehida generată poate forma apoi o punte de metilen între gruparea 4'-amino a antraciclinei şi gruparea 2-amino a guaninei din ADN.76

Deşi antraciclinele produc mai multe efecte adverse care sunt tipice pentru antineoplazice, cardiotoxicitatea este o preocupare specială pentru această clasă de agenţi. Cardiomiopatiile asociate şi insuficienţa cardiacă congestivă (CHF) au fost legate de capacitatea acestor compuşi de a suferi cicluri redox.77 Acest lucru este cel mai notabil în cazul daunorubicinei şi doxorubicinei şi mai puţin o problemă la derivaţii mai noi, idarubicină şi epirubicină. Inelul C al antraciei-

Cline este supusă unei reduceri cu unul sau doi electroni de către mai multe enzime diferite, inclusiv NAD(P)H-oxidoreductaze şi CYP reductaze pentru a da semichinona sau hidrochinona. Cazul reducerii cu un electron este prezentat în Schema 10.25. Aceasta poate suferi o revenire la chinona de pornire în ciclul redox inutil însoţit de producerea de radical superoxid. Radicalul este transformat în mod normal în H2O2 de către superoxid dismutază, iar H2O2 este apoi transformat în H2O şi O2 de către catalază. Totuşi, producţia de

superoxid (O2') este asociată şi cu eliberarea de fier din depozitele intracelulare, care poate fi chelată de antraciclină. Fierul deviază apoi calea normală de detoxifiere prin catalază, astfel încât să se producă radicali mai puternici, cum ar fi radicalul hidroxil (•OH). Celulele miocardice posedă niveluri mai scăzute de catalază şi, prin urmare, sunt mai puţin capabile să detoxifice H2O2 care rezultă din ciclul redox. Acest lucru are ca rezultat creşterea nivelurilor de „OH pentru care nu există o cale de detoxifiere şi, prin urmare, are loc leziuni celulare. Materiale precum O2', •OH şi H2O2 sunt cunoscute ca specii reactive de oxigen sau ROS şi în concentraţie suficient de mare produc leziuni celulare. Radicalii hidroxil provoacă rupturi cu o singură catenă în ADN, care ar activa p53 şi ar spori apoptoza în celulele cardiace. Studiile au arătat, de asemenea, că administrarea de doxorubicină stimulează atât căile intrinseci, cât şi cele extrinseci ale

apoptoza în numeroase moduri, iar acest lucru a fost legat de producţia crescută de H2O2 şi radical hidroxil. Un mecanism propus implică deteriorarea membranei mitocondriale de către H2O2 şi -OH având ca rezultat eliberarea citocromului c, care ar activa calea intrinsecă (Fig. 10.2).78 Această secvenţă de evenimente ar fi de dorit într-o celulă canceroasă, dar nu şi într-o celulă cardiacă normală.

Au fost propuse mecanisme suplimentare de cardiotoxicitate, care implică reducerea metabolică a cetonei antraciclinei C-13 la alcool.79 Mai multe efecte farmacologice au fost asociate cu alcoolii rezultaţi, inclusiv pierderea homeostaziei Ca+2 şi inhibarea Na+/K+-ATPazei în celulele cardiace. Formarea alcoolului de doxorubicină C-13, doxorubicinolul a fost asociată cu conversia proteinei de reglare a fierului-1 (IRP-1) într-o proteină nulă care nu mai este capabilă să menţină homeostazia fierului.80 S-a propus că pierderea reglării fierului poate contribui la cardiotoxicitatea observată cu doxorubicină. Cu toate acestea, în comparaţie cu doxorubicina, daunorubicina şi idarubicina formează cantităţi mai mari de metaboliţi alcoolici şi prezintă cardiotoxicitate similară şi, respectiv, redusă. Acest lucru sugerează că metabolismul la alcooli nu este singurul responsabil pentru cardiotoxicitate.

Au fost dezvoltate mai multe strategii pentru a reduce cardiotoxicitatea asociată cu antraciclinele. Perfuzia lentă timp de 48 până la 96 de ore faţă de administrarea unui bolus administrat timp de 15 minute a fost implementată în anii 1980 şi s-a dovedit a fi eficientă în reducerea toxicităţii fără a afecta negativ efectele antineoplazice. Având în vedere mecanismul de toxicitate propus, nu este surprinzător că au fost investigaţi mai mulţi antioxidanţi, inclusiv vitaminele A, C şi E şi, de asemenea, agenţi reducători care conţin tiol, cum ar fi acetilcisteina. Acestea, însă, nu s-au dovedit eficiente în mare măsură. O strategie alternativă este chelarea fierului necesar pentru activarea H2O2, iar pentru aceasta se foloseşte dexrazoxan (Totect).81 Experimentele de radiomarcare au arătat că dexrazoxanul este absorbit rapid în celulele miocardice, unde este ulterior hidrolizat printr-un proces în două etape pentru a produce diamidă, chelaţi de acizi şi ieron (S). legat de antraciclină şi este similar cu agentul de chelare acid etilendiaminotetraacetic (EDTA). Acest lucru sa dovedit eficient şi a permis pacienţilor să tolereze doze mai mari şi un număr crescut de cicluri de antracicline. Dexrazoxanul este, de asemenea, un inhibitor al topoizomerazei II, care, spre deosebire de antracicline, nu are ca rezultat ruperea catenei.82 Această

proprietate suplimentară este importantă în utilitatea sa ca antidot în cazurile de extravazare a antraciclinei.83 Antraciclinele sunt adesea administrate împreună cu alte antineoplazice precum taxanii şi trastuzumab, care pot avea ei înşişi un risc crescut de cardiotoxicitate.

Înrudit cu antraciclinele este mitoxantrona, care este prezentată în Figura 10.14. Deşi mitoxantrona este un agent sintetic, este inclusă cu produsele naturale, deoarece este similară mecanic cu antraciclinele. Produs la sfârşitul anilor 1970, este un derivat al unui colorant sintetic şi este clasificat ca o antracendionă.84 Mecanismul implică intercalarea de către cromofor, care este stabilizat de către lanţul lateral 2-[(2-aminoetil)amino]etanol probabil ca un

Schema 10.26 • Hidroliza apoasă a dexrazoxanului pentru a produce metabolitul de chelare a fierului.

Mitoxantrona

Figura 10.14 • Structura mitoxantronei.

rezultat al unei interacţiuni ionice a aminelor protonate cu coloana vertebrală fosfatică a ADN-ului. S-a demonstrat, de asemenea, că formarea de aducti covalenti cu ADN are loc într-un mod similar cu antraciclinele. În acest caz, totuşi, alte enzime, cum ar fi mieloperoxidaza, sunt responsabile pentru generarea de formaldehidă.85 Topoizomeraza II este inhibată, iar ruperea catenei are loc similar cu cea observată la antracicline. Spre deosebire de antracicline, mitoxantrona nu este un substrat pentru enzimele reductazei responsabile de conversia în semichinonă, astfel încât ROS nu sunt generate prin acest proces.86 Această lipsă de activare a fost atribuită prezenţei catenelor laterale. Acest lucru are ca efect reducerea cardiotoxicităţii, dar nu o eliminare completă, iar prudenţa trebuie utilizată în special la acei pacienţi cu probleme cardiovasculare existente.

Agenţi individuali

DACTINOMICINA-D (ACT-D, ACTINOMICINA-D, COSMEGEN, LYOVAC COSMEGEN)

Dactinomicina este disponibilă în flacoane care conţin 0,5 mg de medicament pentru reconstituire în apă sterilă pentru administrare IV. Acest antibiotic este cel mai eficient în tratamentul rabdomiosarcomului şi tumorii Wilms la copii, precum şi în tratamentul coriocarcinomului, sarcomului Ewing, sarcomului Kaposi şi carcinomului testicular. Farmacocinetica dactinomicinei nu a fost bine caracterizată, dar pare să se concentreze în

celulele sanguine nucleate. Agentul se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 5% până la 15% şi este excretat în mare parte nemodificat în urină şi bilă. Alţi metaboliţi nu au fost caracterizaţi. Timpul de înjumătăţire prin eliminare este de 30 până la 40 de ore. Mielosupresia limitează doza, atât leucopenia, cât şi trombocitopenia fiind cea mai probabilă manifestare. Greaţa şi vărsăturile apar la scurt timp (2 ore) după tratament şi pot fi severe. Mucozita şi diareea rezultă şi din iritaţia tractului gastrointestinal. Căderea părului este de obicei asociată cu agentul, la fel ca şi hiperpigmentarea pielii şi eritemul.

CLORIDURĂ DE DOXORUBICINĂ (ADM, ADR, ADRIA, ADRIAMICINĂ)

Doxorubicina este disponibilă atât ca formă de dozare convenţională, cât şi ca preparat lipozomal, ambele fiind administrate prin perfuzie. Pulberea de doxorubicină HCI este disponibilă în flacoane de 10, 20, 50 şi 150 mg şi este utilizată pe scară largă în tratarea diferitelor tipuri de cancer, inclusiv leucemii, sarcoame ale ţesuturilor moi şi osoase, tumoră Wilms, neuroblastom, cancer pulmonar cu celule mici şi cancer ovarian şi testicular. Rezistenţa la agent implică scăderea expresiei topoizomerazei II şi mutaţii ale acestei enzime care scad legarea medicamentului. Agentul poate fi, de asemenea, secretat activ din celulele canceroase de către Pgp. Agentul este absorbit rapid în ţesuturi după injectare, cu un timp de înjumătăţire distributiv de 5 minute, urmat de un timp de înjumătăţire prin eliminare lentă de 20 până la 48 de ore. Calea principală de eliminare este în bilă şi fecale. Metabolismul implică reducerea cetonei C-13 pentru a produce doxorubicinol (activ) împreună cu scindarea amino-zahărului pentru a da aglicon. Agliconii sunt, de asemenea, capabili să sufere cicluri redox şi să producă ROS.

Toxicităţile asociate cu doxorubicină includ cardiotoxicitatea limitatoare de doză şi mielosupresia. Majoritatea pacienţilor vor prezenta alopecie şi greaţă. Cardiotoxicitatea este un factor limitator în administrarea doxorubicinei, care, în forma sa cea mai severă, poate evolua spre ICC. Acest lucru poate apărea în timpul terapiei sau în lunile sau ani de la terminarea terapiei. Procentul de pacienţi care progresează la ICC creşte odată cu creşterea dozei cumulate.

Forma lipozomală a doxorubicinei (Doxil) oferă mai multe avantaje, inclusiv un profil farmacocinetic îmbunătăţit, cu clearance-ul plasmatic mai lent, oferind un timp de înjumătăţire plasmatică distributivă de 45 de ore faţă de 5 minute pentru doxorubicină şi un volum de distribuţie mai mic de 4 L faţă de 254 L pentru doxorubicină. capacitatea lipozomilor de a se descompune în mediul mai acid asociat cu celulele tumorale sau prin eliberarea de enzime din celulele tumorale care degradează lipozomii. Lipozomii scad captarea de către ţesutul miocardic, astfel încât cardiotoxicitatea este mai puţin frecventă. Lipozomii reduc, de asemenea, conversia în doxorubicinol, care a fost implicat în cardiotoxicitatea doxorubicinei. În plus, există o scădere a incidenţei extravazării. Alte reacţii adverse sunt, de asemenea, reduse, inclusiv mai puţine greaţă, alopecie şi stomatită, deşi toxicitatea pielii, care este în mod normal văzută ca o erupţie cutanată pe picioare şi pe mâini, poate apărea frecvent.

CLORIDURĂ DE DAUNORUBICINĂ (DAUNOMICINĂ, DNM, DNR, CERUBIDINĂ, RUBIDOMICINĂ)

Daunorubicina este disponibilă în flacoane de 20 şi 100 mg pentru reconstituire. Agentul este administrat intravenos pentru tratamentul leucemiei acute nelimfocitare şi limfocitare. Alte utilizări neetichetate includ LMC şi sarcomul Kaposi. În general, utilizarea sa este mai limitată decât cea a doxorubicinei. Daunorubicinei îi lipsesc grupările hidroxil găsite la C-14 ale doxorubicinei. Acest lucru duce la o creştere a cantităţii de metabolit alcoolic daunorubicinol (activ) care rezultă ca urmare a reducerii cetonei catenei laterale. Totuşi, acest lucru nu pare să conducă la o creştere semnificativă a apariţiei cardiotoxicităţii în comparaţie cu doxorubicină. Mecanismele de rezistenţă şi toxicităţi ale daunorubicinei sunt similare cu cele ale doxorubicinei; diferenţa majoră dintre cei doi agenţi fiind spectrul de cancere pe care aceştia sunt utilizaţi pentru a le trata.

O formă lipozomală de daunorubicină este, de asemenea, disponibilă, cunoscută sub numele de DaunoXome. Medicamentul oferă aceleaşi avantaje ca cele observate pentru forma lipozomală a doxorubicinei.

CLORIDURĂ DE EPIRUBRICINĂ (4'-EPIADRIAMICINĂ, EPI-ADR, ELLENCE)

Epirubicina este disponibilă în flacoane de 50 şi 200 mg pentru administrare IV pentru tratamentul cancerului de sân. De asemenea, are mai multe utilizări neetichetate în diferite tipuri de cancer în combinaţie cu alţi agenţi, inclusiv terapia pentru cancerul pulmonar cu celule mici, NSCLC, limfomul Hodgkin şi limfomul non-Hodgkin. Epirubicina este epimerul 4’ al doxorubicinei, care prezintă un nivel mai scăzut de cardiotoxicitate în comparaţie cu doxorubicină. Cardiotoxicitatea redusă a fost atribuită epimerizării 4’-OH, care plasează această funcţie -OH într-o poziţie ecuatorială, rezultând o glucuronidare crescută, o eliminare mai rapidă şi o reducere metabolică redusă la epirubicinol, alcoolul C-13 (comparativ cu doxorubicină). Glucuronida, care se formează prin glucuronidarea alcoolului 4', este metabolitul major găsit în plasmă şi urină.88 Epirubicinolul care se formează are o activitate citotoxică mică. Alţi metaboliţi minori care sunt observaţi sunt agliconii epirubicinei şi epirubicinolului. Aceşti factori au permis ca epirubicina să fie utilizată în doze mai mari decât doxorubicina cu cardiotoxicitate mai mică. Alte toxicităţi tipice clasei sunt, de asemenea, observate cu epirubicină. Ca şi doxorubicină, are un timp de înjumătăţire distributiv scurt de 5 minute; cu toate acestea, nivelurile plasmatice sunt cu 20% până la 30% mai mici cu un volum de distribuţie crescut. Agentul are un timp de înjumătăţire prin eliminare de 16 ore, care este mai scurt decât cel al doxorubicinei. Epirubicina este eliminată în principal prin excreţie biliară.

CLORIDURĂ DE IDARUBICINĂ (4-DEMETHOXIDAUNOMICINĂ, DMDR, IDAMICINĂ)

Idarubicina este disponibilă în flacoane de 5, 10 şi 20 ml pentru administrare IV în tratamentul leucemiei mieloide acute şi leucemiei nelimfocitare acute. Compusului îi lipseşte grupa 4-metoxi şi alcoolul cu lanţul lateral terminal al doxorubicinei, ceea ce îl face cea mai lipofilă dintre cele patru antracicline majore (doxorubicină, daunorubicină,

epirubicină, idarubicină) şi este considerat mai puţin cardiotoxic decât doxorubicină. Îndepărtarea grupării 4-metoxi creşte, de asemenea, inhibarea topoizomerazei II. Medicamentul are o fază de distribuţie rapidă şi un volum mare de distribuţie care reflectă legarea de ţesut. Concentraţiile din sânge şi celulele măduvei osoase sunt de 100 de ori mai mari decât cele găsite în plasmă, reflectând utilizarea acesteia în tratarea leucemiilor. Metabolizarea agentului are loc în principal prin conversia în idarubicinol prin reducerea cetonei catenei laterale la alcool, care îşi păstrează activitatea ca antineoplazic. Eliminarea are loc în principal în bilă. Efectele adverse sunt similare cu cele constatate pentru doxorubicină; cu toate acestea, există o incidenţă mai mică a cardiotoxicităţii.

VALRUBICIN (AD 32, VALSTAR)

Valrubicina este disponibilă în flacoane de 200 mg pentru administrare intravezicular în tratamentul cancerului vezicii urinare (statutul medicamentului orfan). Lipofilitatea crescută asociată cu funcţionalităţile esterului acidului valeric şi acetatului de trifluor creşte penetrarea tisulară şi rămâne intactă din cauza, în mare măsură, lipsei expunerii la enzimele hidrolizante cauzată de livrarea directă în vezică urmată de evacuarea soluţiei instilate. Această acţiune locală minimizează, de asemenea, cardiotoxicitatea şi alte efecte adverse observate cu alte antracicline. Efectele adverse majore care sunt observate sunt iritaţia vezicii urinare şi înroşirea urinei.

MITOXANTRONE HCL (DHAD, NOVANTRON)

Mitoxantrona este furnizată sub formă de soluţie apoasă albastră în flacoane de 10 şi 20 mg pentru administrare IV în tratamentul leucemiei limfoide acute, leucemiei mieloide acute, cancerului de sân, cancerului de prostată, limfomului non-Hodgkin şi sclerozei multiple. Mecanismele de rezistenţă sunt aceleaşi cu cele observate pentru antracicline. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin distribuţie este de 1,1 până la 3,1 ore, iar medicamentul are un volum mare de distribuţie (11 L/kg). Timpul de înjumătăţire prin eliminare a variat între 23 şi 215 ore, iar eliminarea a fost în principal prin bilă. Metabolizarea agentului implică oxidarea alcoolilor din lanţul lateral pentru a da acizi monocarboxilic şi dicarboxilic.89 Alte toxicităţi sunt cele observate pentru antracicline şi includ mielosupresie, greaţă, vărsături, mucozită, diaree şi alopecie. Culoarea intensă a medicamentului părinte şi a metaboliţilor poate transforma urina în albastru.

Epipodofilotoxine

Epipodofilotoxinele (Fig. 10.15) sunt derivaţi semisintetici ai podofilotoxinei, care este izolată din rădăcina de măr (mandragoră) şi funcţionează ca un inhibitor al funcţiei microtubulilor.90,91 Modificarea chimică a condus la compuşi cu un mecanism de acţiune diferit, care implică inhibarea topozozomazei. gruparea 4'-metil a podofilotoxinei. Alterarea ulterioară a podofilotoxinei a implicat adăugarea porţiunii glicozidice a moleculelor.

Etoposida acţionează asupra topoizomerazei II stabilizând complexul scindabil, ducând la rupturi monocatenare şi duble. Dacă sunt iniţiate suficiente pauze, apoptoza este activată. Se crede că etoposida se leagă de topoizomeraza II în absenţa ADN-ului, deoarece prezintă o

tendinţă mică de a interacţiona numai cu ADN-ul.94,95 Complexul etoposid-topoizomeraza II leagă apoi ADN-ul şi are loc clivajul catenei; cu toate acestea, etapa de ligatură este inhibată. Legarea medicamentului are loc în apropierea locului în care legătura fosfodiesterică scindată este ţinută de enzimă. O moleculă de etoposidă stabilizează complexul scindabil al unui lanţ şi, prin urmare, două molecule de etopozidă sunt necesare pentru a media ruperile duble catene.96 Concentraţia agentului va determina apoi dacă apar rupturi monocatenare sau duble. Rupele rezultate ale celulelor normale pot duce la mutaţii şi translocaţii care au fost asociate cu dezvoltarea leucemiilor după tratament. Agenţii sunt consideraţi specifici ciclului celular şi acţionează în fazele S şi G2 târzii ale ciclului celular.

Fragmentul glicozidic al epipodofilotoxinelor, care lipseşte în podofilotoxină, este asociat cu conversia acestor compuşi din lianţi de tublină în inhibitori de topoizomerază. Înlocuirea grupării glicozidice 8-metil cu tiofen dă tenoposidă, care este de 10 ori mai puternică decât etoposida. Fragmentul glicozidic nu este o cerinţă absolută pentru activitate şi sunt cunoscuţi alţi compuşi mai activi în care a fost înlocuit. Gruparea 4'-OH este importantă pentru activitatea compuşilor, iar pierderea acestei funcţionalităţi are ca rezultat niveluri foarte reduse de rupere a catenelor. Îndepărtarea uneia dintre grupările metoxi adiacente prin oxidarea-O-dealchilare mediată de CYP3A4 dă analogii catecolului, care sunt mai puternici decât moleculele părinte.97,98 Analogii catecolului pot fi oxidaţi în continuare pentru a da chinone, care sunt, de asemenea, mai active decât moleculele părinte (Schema 10.27). Există mai multe mecanisme prin care celulele devin rezistente la epipodofilotoxine, inclusiv creşterea efluxului de Pgp, aşa cum se observă pentru multe dintre celelalte produse naturale. În plus, nivelurile topoizomerazei II pot scădea

sau dezvoltă situsuri de legare modificate cu afinitate mai mică pentru aceşti agenţi. Creşterea mecanismelor de reparare a ADN-ului poate scădea, de asemenea, eficacitatea acestor agenţi. Există mecanisme prin care rupturile dublu-catenar din ADN pot fi reparate. Dacă, de exemplu, apare o rupere a catenei în porţiunea târzie a fazei S sau în faza G2 după ce ADN-ul a fost replicat, cromatida soră poate fi utilizată ca şablon pentru a face repararea într-un proces cunoscut sub numele de recombinare omoloagă fără pierderea materialului genetic. Cu toate acestea, dacă o cromatidă soră nu este disponibilă, atunci poate fi utilizat un proces cunoscut sub denumirea de îmbinare a capătului neomolog. În acest proces, după ce a avut loc o rupere dublă catenă, exonucleazele îndepărtează perechile de baze suplimentare din fiecare catenă, creând protuberanţe. Dacă secvenţele complementare sunt prezente în proeminenţe, firele se pot asocia şi bazele lipsă pot fi completate. Acest proces, totuşi, are ca rezultat pierderea unui material genetic.

ETOPOSID (VP-16, VEPESID, TOPOSAR)

Etoposida este disponibilă în capsule de 50 şi 100 mg pentru uz oral şi în flacoane de 100 mg pentru administrare IV. Agentul este aprobat pentru utilizare în cancerul testicular şi cancerul pulmonar cu celule mici. De asemenea, a fost utilizat într-o mare varietate de cancere, inclusiv NSCLC, boala Hodgkin şi non-Hodgkin, sarcomul Kaposi, leucemia limfocitară acută, neuroblastomul, coriocarcinomul şi cancerele epiteliale, ovariane,

testiculare, gastrice, endometriale şi de sân. Etoposida este unul dintre puţinii derivaţi naturali care pot fi administraţi pe cale orală. Când se administrează pe această cale, biodisponibilitatea este de 50%. Administrarea pe cale IV este, de asemenea, utilizată, iar medicamentul este distribuit pe scară largă atunci când este administrat pe oricare cale. Agentul este foarte legat de proteine (90%) în principal de albumină. Nivelurile scăzute de albumină pot duce la o creştere a medicamentului liber şi necesită o scădere a dozei. Medicamentul nu pătrunde în bariera hemato-encefalică la doze normale, dar o face în timpul terapiei cu doze mari. Eliminarea are loc în principal prin urină, 30% până la 40% dintr-o doză intravenoasă apărând ca medicament nemodificat. Timpul de înjumătăţire prin eliminare este de 5 până la 10 ore. Metabolismul implică deschiderea inelului de lactonă pentru a da hidroxiacidul ca metabolit major. Epimerizarea are loc la C-3 pentru a da cis-lactona, care poate suferi, de asemenea, hidroliză pentru a da acidul hidroxi. Glucuronidarea şi sulfatarea 4'-OH dau produse care sunt inactive. Metaboliţii activi sunt formaţi ca rezultat al oxidativ-O-demetilării mediată de CYP3A4 a grupării 3'-metoxi pentru a da catecol urmat de oxidare pentru a da chinonă. Toxicităţile etoposidei includ mielosupresia limitatoare de doză,

care se prezintă în mod normal ca leucopenie. În plus, medicamentul produce greaţă şi vărsături la 30% până la 40% dintre pacienţi, ceea ce este mai frecvent observat atunci când medicamentul este administrat pe cale orală. Agentul produce, de asemenea, anorexie, alopecie, mucozită şi reacţii de hipersensibilitate care pot fi cauzate de etoposidă sau Cremophor EL (ulei de ricin polioxietilat), care este utilizat ca vehicul pentru administrarea IV a medicamentului. Leucemia, în special leucemia mielogenă acută, a fost asociată cu capacitatea medicamentelor de a produce rupturi de fir cu translocarea rezultată a materialului genetic. Leucemiile sunt, în general, observate la 5 până la 8 ani după tratament şi au fost asociate cu translocarea mai multor gene diferite care au ca rezultat puncte de întrerupere în jurul genei leucemiei de linie mixtă (MLL). Transcripţia şi traducerea acestui ADN alterat dă proteine himerice, care se formează parţial din gena translocată şi parţial din gena MLL. Nu se cunoaşte exact modul în care aceste proteine himerice duc la leucemie, dar modificări similare sunt observate cu alţi inhibitori ai topoizomerazei.

Fosfatul de etoposid este un promedicament al etoposidei şi este transformat în părinte prin acţiunea fosfatazelor. Solubilitatea crescută în apă nu necesită utilizarea Cremophor EL sau a altor vehicule. Agentul este administrat IV şi utilizat în tratamentul tumorilor cu celule germinale, cancerelor pulmonare cu celule mici şi NSCLC.

TENIPOSIDE (VM-26, VUMON)

Teniposida este disponibilă în fiole de 50 mg cu Cremophor EL pentru administrare IV în tratamentul leucemiei limfoblastice acute (ALL). Agentul este mai puternic ca inhibitor al topoizomerazei II. Farmacocinetica teniposidei este similară cu cea a etoposidei; cu toate acestea, cu cât teniposida este mai lipofilă se leagă mai mult de proteine (99%) şi se excretă mai puţin nemodificat în urină (10%-20%). Există, de asemenea, un metabolism general mai mare al tenipozidei; cu toate acestea, conversia mediată de CYP3A4 la catecol activ este

mai lentă în comparaţie cu etoposida. Eliminarea are loc în principal prin urină, cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 5 ore.

Camptothecins

Camptotecinele (Fig. 10.16) sunt inhibitori ai topoizomerazei I şi sunt utilizate clinic pentru tratamentul diferitelor

cancere.99 Medicamentul principal pentru această clasă de agenţi a fost camptotecina, care a fost descoperită în anii 1960 de Wani şi Wall100, care au izolat materialul din Camptotheca acuminata, un arbore ornamental găsit în China. Testarea iniţială a materialului izolat a evidenţiat o activitate antitumorală promiţătoare, dar testarea în studiile de fază II a dat rezultate dezamăgitoare. Motivul pentru acest rezultat a fost că camptotecina avea o solubilitate scăzută în apă şi, pentru a depăşi acest lucru, sarea de sodiu a fost preparată şi utilizată în timpul testelor. Acest lucru a fost realizat prin hidroliza lactonei inelului E pentru a da sarea carboxilat (Schema 10.28). Materialul cu inel deschis rezultat a fost de 10 ori mai puţin activ şi mai toxic, producând inflamaţie a intestinului subţire, sânge în urină şi mielosupresie.101,102 Interesul pentru material a scăzut până când s-a dezvăluit că mecanismul de acţiune antitumorală a fost inhibarea topoizomerazei I.103. derivaţi, topotecan şi irinotecan (Fig. 10.16).104,105 Aceşti agenţi ar putea fi administraţi ca lactonă, dând rezultate clinice mai bune. Topoizomeraza I produce rupturi cu o singură catenă în ADN, utilizând un mecanism similar cu topoizomeraza II.106,107 Enzima se leagă de ADN-ul supraînrulat şi scindează o singură catenă, rezultând formarea unui complex scindabil cu formarea unei legături fosfodiester tranzitorie între ADN şi un reziduu de tirozină, apoi pasehelixază I al topoizomului complementar. se rupe, iar enzima resiginează apoi ruptura iniţială a firului. În acest fel, superbobinele locale sunt îndepărtate din ADN. Analogii de camptotecină se leagă la complexul de ADN enzimatic după ce a avut loc clivajul catenei, astfel încât structura plană a medicamentului se poate intercala între perechile de baze ADN şi apoi stabilizează complexul scindabil. Locul de legare pentru această intercalare se formează numai după ce enzima este legată de ADN şi, odată ce acest loc este ocupat de medicament, previne realinierea necesară pentru resigilarea ruperii iniţiale a catenei.

Structurile cristaline cu raze X au fost rezolvate pentru mai mulţi analogi de camptotecină legaţi la ADN şi topoizomeraza I.108 În cazul topotecanului, rezultatele indică faptul că porţiunea plană a medicamentului se intercalează între perechile de baze la locul de clivaj ADN. În acest proces, 5'-OH al catenei scindate este îndepărtat de legătura fosfotirozină formată între enzimă şi ADN. Această deplasare împiedică 5'-OH să atace legătura fosfotirozină şi să resigileze firele după ce supraînfăşurarea a fost îndepărtată. Rezultatul este ruperea firelor. Alte interacţiuni cheie implică o legătură directă de hidrogen între Asp-533 a topoizomerazei I şi 20-OH al topotecanului. Există o legătură de hidrogen cu punte de apă între lactona carbonil la C-21 al medicamentului şi fosfotirozina aductului covalent topoizomerazei I-ADN. O legătură suplimentară de hidrogen prin punte de apă se formează între Asn-722 şi piridina carbonil la C-16a al topotecanului. Arg-364 este situat în apropierea azotului de chinolină la N-1, deşi distanţa interatomică nu a fost suficient de

apropiată pentru a permite o interacţiune specifică în cazul topotecanului. Lucrările ulterioare cu camptotecină, care se leagă cu o uşoară răsucire a sistemului inelar plan faţă de topetecan, a permis formarea unei legături de hidrogen între Arg-364 şi azotul N-1.109 Medicamentele se orientează astfel încât C-7, C-9 şi C-10 sunt direcţionate în canelura majoră, astfel încât aceşti substituenţi să poată fi toleraţi în poziţii voluminoase. Aceste interacţiuni sunt rezumate în Figura 10.17. Rezultatul lui

această legare este formarea de rupturi monocatenare, mai ales la bifurcaţiile de replicare care apar în timpul fazei S. Ruperea catenei principale a ADN-ului în timpul replicării are ca rezultat ruperea catenului dublu şi în cele din urmă duce la moartea celulei.

Sunt cunoscute mai multe mecanisme de rezistenţă la analogii camptotecinei. Diferite neoplasme exprimă niveluri diferite de topoizomeraza I şi se crede că acest lucru explică susceptibilitatea oricărui cancer specific la aceşti agenţi. De asemenea, este posibil ca celulele să-şi scadă expresia acestei enzime sau să dezvolte forme modificate la care aceşti compuşi nu se mai pot lega. Creşterea enzimelor de reparare a ADN-ului poate limita deteriorarea ADN-ului, iar aceşti agenţi sunt susceptibili la efluxul mediat de Pgp. S-a demonstrat, de asemenea, că agenţii activează factorul nuclear-^B (NF-kB), care are un efect antiapoptotic, astfel încât rupturile catenei nu pot iniţia apoptoza.

Irinotecanul suferă hidroliza fragmentului său carbamat de către enzima de conversie a irinotecanului pentru a da SN-38, care este de 1.000 de ori mai puternic decât compusul de bază (Schema 10.29).110 Există o mare variabilitate între pacienţi în amploarea acestei transformări, ceea ce poate explica răspunsurile diferenţiate la agent. Metabolismul suplimentar implică glucuronidarea (izozima UGT1A1) a funcţiei fenolice rezultate a SN-38 pentru a da SN-38G, care este inactiv. Un metabolit suplimentar se formează ca urmare a conversiei mediate de CYP3A4 în [4-V-(acid 5-aminopentanoic)-1-piperidino]carbonilcamptotecină (APC), care este de 100 de ori mai puţin activă decât SN-38. Există, de asemenea, complicaţia suplimentară că părintele şi metaboliţii pot exista sub formă de lactone sau sub formă de hidroxiacid inactiv.

CLORIDURĂ DE IRINOTECAN

(CPT-11, CAMPTOSAR)

Irinotecanul este disponibil în flacoane de 100 mg sau 5 ml pentru administrare IV şi este utilizat în combinaţie cu 5-FU şi leucovorin ca tratament de primă linie al cancerului de colon metastatic. Agentul poate fi, de asemenea, utilizat ca agent unic în cancerul colorectal ca terapie de linia a doua atunci când terapia cu 5-FU a eşuat. Utilizări suplimentare includ cancerul pulmonar cu celule mici, NSCLC, cancerul de col uterin, cancerul esofagian şi cancerul gastric. Irinotecanul se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 30% până la 60%, în timp ce metabolitul activ SN-38 se leagă de proteine în proporţie de 95%. Legarea SN-38 pe măsură ce lactona stabilizează materialul la deschiderea inelului. Eliminarea agentului are loc în principal în bilă, cu o cantitate minoră de eliminare renală. Excreţia metaboliţilor activi sau a metaboliţilor inactivi, cum ar fi glucuronida SN-38G, care poate fi

convertită înapoi în SN-38 în bilă, a fost asociată cu diaree severă. Irinotecanul şi SN-38 au timpi de înjumătăţire de 8, respectiv 14 ore. Irinotecanul are două toxicităţi care limitează doza, mielosupresia şi diareea. Diareea apare sub două forme, precoce şi tardivă. Forma precoce apare în primele 24 de ore după administrare. A fost asociat cu inhibarea acetilcolinesterazei, ceea ce are ca rezultat creşterea motilităţii intestinale. Această fază incipientă este, de asemenea, asociată cu înroşirea feţei, durerile abdominale şi transpiraţia excesivă. Atropina poate fi utilizată pentru ameliorarea acestor simptome, dar nu este recomandată pentru utilizare profilactică decât dacă a existat un episod anterior. Diareea în fază târzie apare după 24 de ore şi a fost asociată cu prezenţa materialului activ, în special SN-38 în intestin, şi poate dura între 3 şi 10 zile. Natura prelungită poate duce la deshidratare şi dezechilibre electrolitice. Terapia cu loperamidă este recomandată la prima apariţie a unui scaun moale. Dacă diareea persistă, pot fi utilizaţi agenţi suplimentari, inclusiv antibiotice care scad bacteriile producătoare de ^-glucozidază în intestin şi previn creşterea excesivă a bacteriilor patogene.111 Alte toxicităţi includ voma şi alopecia.

CLORIDUR DE TOPOTECAN (HICAMPTAMINA, TOPO, HYCAMTIN)

Topotecanul este furnizat în flacoane de 4 mg şi administrat IV pentru tratamentul cancerului ovarian, al cancerului de col uterin şi al cancerului pulmonar cu celule mici la acele paciente care nu au răspuns la terapia de primă linie. După administrarea IV, medicamentul este distribuit pe scară largă, cu 10% până la 35% din agent legat de proteinele plasmatice. Există dovezi că agentul poate traversa bariera hemato-encefalică într-o oarecare măsură. În plasmă, se stabileşte un echilibru între lactonă şi hidroxiacidul mai puţin activ cu 20% din medicament prezent ca lactonă la 1 oră după terminarea perfuziei. Spre deosebire de irinotecan,

atât lactona cât şi acidul hidroxi se leagă la fel de bine de albumina serică umană. ^-Demetilarea aminei terţiare pentru a da amina secundară este mediată de CYP3A4 şi reprezintă o cale minoră de metabolism. Glucuronidarea părintelui şi a metaboliţilor de fază I are loc, de asemenea, într-o măsură limitată (10%).112 Eliminarea are loc în principal prin urină, 30% din doză fiind recuperată ca medicament nemodificat. Timpul de înjumătăţire prin eliminare este de 2 până la 3 ore. Toxicitatea majoră observată pentru topotecan este mielosupresia limitatoare de doză. Greaţa şi vărsăturile sunt observate la majoritatea pacienţilor (70%-80%), împreună cu diaree şi dureri abdominale. Alte toxicităţi includ mialgii de cefalee, alopecie şi creşterea transaminazelor serice, fosfatazelor alcaline şi bilirubinei. Se poate observa şi hematurie microscopică (sânge în urină).

Bleomicina

Bleomicina este un complex antibiotic glicopeptidic izolat din Streptomyces verticillus iniţial de către Umezawa.113 Au fost izolate cel puţin 13 fracţii diferite de bleomicină cu produsul utilizat clinic (Blenoxane) fiind un amestec de fracţiuni predominant A2 (55%-70%) şi B2 (25%-38.%).101. Dintre aceste fracţii, A2 pare să posede cea mai mare activitate antineoplazică. Cuprul se găseşte în materialul natural, iar îndepărtarea lui este importantă pentru materialul utilizat clinic, deoarece reduce semnificativ activitatea.

Bleomicina leagă Fe+2 prin interacţiuni multiple cu capătul amino terminal al lanţului peptidic (Fig. 10.19).114 Bleomicina poate iniţia ea însăşi eliberarea de fier necesar pentru această complexare. Interacţiunea cu ADN-ul are loc ulterior prin porţiunea de bitiazol a moleculei, care se intercalează între perechile de baze GC cu o preferinţă pentru genele supuse transcripţiei. Menţinut în apropierea ADN-ului prin această interacţiune, într-un mediu aerob, Fe+2 este oxidat la Fe+3 într-un proces cu un electron, electronul fiind transferat la oxigen molecular.115 Aceasta dă forma activată a bleomicinei, care a fost formulată ca HOO~Fe(in)-bleomicina, despre care se crede că posedă geometrie pătrată bipiramidală. Acest lucru duce apoi la producerea de ROS sub formă de radical superoxid şi hidroxid, care iniţiază ruperea monocatenului a scheletului fosfodiester şi eliberarea bazelor ADN prin scindarea oxidativă a legăturii 3'-4' a fragmentului dezoxiriboză. este generat înapoi la Fe+2, astfel încât procesul să poată continua. Agentul este cel mai activ în fazele G2 şi M ale ciclului celular.

Studiile RMN ale bleomicinei complexate cu cobalt au confirmat intercalarea bithiazolului cu perechile de baze GC adiacente cu lanţul de dimetilsulfoniu (bleomicina A2) care se proiectează în canalul principal unde cationul sulfoniu poate interacţiona cu coloana vertebrală fosfat.

sau N-7 a unei baze purinice adiacente locului de intercalare (Fig. 10.20).117,118 Stabilizarea suplimentară este asigurată prin legarea de hidrogen a inelului amino-pirimidinic cu un reziduu de guanină în canalul minor. Aceasta serveşte, de asemenea, la orientarea metalului coordonat şi a ligandului hidroperoxid către canelura minoră.

Bleomicina se remarcă prin lipsa de mielotoxicitate, iar acest lucru îi permite să fie combinată cu alte mielosupresoare fără un efect aditiv rezultat. Toxicităţile acute observate cu bleomicina sunt eritemul (înroşirea pielii), hiperpigmentarea (înnegrirea pielii) întâlnită predominant la nivelul extremităţilor şi toxicitatea pulmonară. Toxicitatea pulmonară poate apărea mai întâi ca pneumonită (inflamaţia ţesutului pulmonar), care răspunde în mod normal la terapia cu glucocorticosteroizi. Toxicitatea pulmonară cronică este exprimată ca fibroză pulmonară, care este ireversibilă şi limitează utilitatea agentului.

Figura 10.19 • Structura complexului bleomicina-Fe-O2.

Profilul de toxicitate al bleomicinei se explică prin calea sa de inactivare. Hidroliza amidei N-terminale la acidul carboxilic creşte pKa aminei la C-2 de la 7,3 la 9,4, rezultând un grad mai mare de ionizare şi scăderea legăturii de ADN.119 Enzima responsabilă pentru această conversie este cunoscută sub numele de bleomicin hidrolază şi este prezentă în majoritatea ţesuturilor, dar se găseşte în concentraţie scăzută în piele şi în plămâni. Celulele tumorale care sunt rezistente la bleomicina pot conţine niveluri ridicate ale acestei enzime.

SULFAT DE BLEOMICINĂ (BLEO, BLM, BLENOXAN)

Bleomicina apare sub formă de pulbere albă și este disponibilă în flacoane de 15 și 30 U pentru reconstituire în apă. Poate fi administrat intravenos, intramuscular sau subcutanat. Este folosit

Figura 10.20 • Reprezentarea complexului bleomicina-ADN. (Retipărit cu permisiunea de la Zhao, C., et al.: J. Inorgan. Biochem. 91:259, 2002.)

în tratamentul carcinomului cu celule scuamoase al capului, gâtului, colului uterin, penisului și vulvei. De asemenea, este utilizat în limfomul Hodgkin și non-Hodgkin, precum și în carcinomul testicular. Utilizările neetichetate includ tratamentul fungoidelor de micoză, osteosarcomului și sarcomului Kaposi legat de SIDA.

Bleomicina administrată intravenos are un timp de înjumătățire de distribuție de 10 până la 20 de minute cu un volum mic de distribuție de 20 L. Principalul metabolit rezultă din hidroliza amidei la C-1 pentru a da acidul carboxilic inactiv. Medicamentul este eliminat în principal prin rinichi, cu 60% până la 70% din medicament recuperat în urină ca medicament nemodificat. Eliminarea serică este legată de rata de filtrare glomerulară, astfel încât acei pacienți cu clearance-ul creatininei mai mare de 35 ml/min au un timp de înjumătățire plasmatică totală de 115 minute, iar la cei cu clearance-ul creatininei mai mic de 35 ml/min, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare totală crește exponențial odată cu scăderea clearance-ului creatininei.

Reacțiile dermatologice sunt efectul advers cel mai frecvent observat, cu eritem, hiperpigmentare, erupții cutanate și sensibilitate care apar la 50% dintre pacienții care iau medicamentul. Cel mai grav efect advers este fibroza pulmonară menționată anterior. Tratamentul cu bleomicina poate crește riscul de toxicitate pulmonară care poate apărea dacă pacientului i se administrează ulterior oxigen în timpul intervenției chirurgicale.

Vinca Alcaloizi

Alcaloizii vinca (Fig. 10.21) sunt extrași din frunzele de Catharanthus roseus (pervinc) și au fost investigați inițial pentru proprietățile lor hipoglicemiante, dar ulterior s-a dovedit că posedă acțiuni antineoplazice.120 Alcaloizii sunt alcătuiți dintr-o porțiune catarantină care conține subunitatea indole vindole și subunitatea dihidro conținând subunitatea vindole. unite printr-o legătură carbon-carbon. Vincristina și vinblastina diferă numai în grupul atașat la azotul dihidroindol, care este o grupare metil în vinblastină și o grupare formil în vincristină. Vinorelbina este un material semisintetic rezultat din pierderea apei prin legătura 3',4' și preparat mai întâi prin utilizarea unei reacții Polonovski modificate a vinblastinei, urmată de hidroliză.121

S-a considerat inițial că alcaloizii vinca au pătruns în celulă printr-un proces dependent de energie, dar lucrările mai recente sugerează că intrarea are loc printr-un mecanism independent de energie și temperatură, similar difuziei pasive. Agenții încep apoi să se acumuleze în celule cu concentrații intracelulare de 5 până la 500 de ori mai mari decât

concentraţiile extracelulare. Odată ajunse în celulă, vincas se leagă de tubulină, perturbând formarea şi funcţia fusului mitotic.

Fusul mitotic este compus din microtubuli, care funcţionează ca parte a citoscheletului celular şi sunt importanţi în menţinerea formei celulare. Ele sunt, de asemenea, implicate în transportul în interiorul celulei şi în semnalizarea celulelor, precum şi joacă un rol esenţial în mişcarea cromozomilor în timpul mitozei. Microtubulii sunt compuşi din heterodimeri de a-tubulină şi ^-tubulină, care se pot aranja ca heterodimeri alternanţi în jurul unei axe goale pentru a forma protofilamentele microtubulului. Comportamentul microtubulilor este reglat parţial de proteinele asociate microtubulilor (MAP), care se pot lega de tubulina solubilă sau de microtubulii înşişi.122 Ca parte a procesului mitotic, lungimea microtubulilor se va modifica din cauza polimerizării şi depolimerizării tubulinei asociate. Tubulina este capabilă să lege guanozin-5'-trifosfat (GTP) şi să-l hidrolizeze la guanozin difosfat (GDP) şi fosfat anorganic (Pi). Când are loc această hidroliză şi Pi disociază, un alt complex tubulină-GTP se adaugă la microtubul. Aceasta formează capacul GTP şi atâta timp cât tubulin-GTP sau tubulin-GDP cu Pi asociat este prezent la capătul microtubulului, scurtarea sau depolimerizarea este prevenită. Capetele microtubulilor sunt diferenţiate în funcţie de activitatea care are loc şi sunt desemnate ca plus şi minus. Când microtubulul se alungeşte şi se scurtează, o face în primul rând la capătul plus. Capătul minus suferă modificări mai puţin pronunţate în lungime şi este în mod normal ataşat de un centru de organizare a microtubulilor. Într-un proces cunoscut sub numele de „instabilitate dinamică", capetele trec prin faze de creştere lentă, prelungită şi scurtare rapidă, astfel încât lungimea totală se modifică. În procesul de rulare, există o creştere la un capăt contrabalansată de scurtarea la celălalt, astfel încât lungimea totală să nu se modifice apreciabil. Ambele procese sunt importante pentru ca celula să finalizeze cu succes mitoza.123

Pe măsură ce celula se pregăteşte pentru mitoză, microtubulii care alcătuiesc citoscheletul sunt degradaţi şi reasamblaţi în fusul mitotic. În timpul prometafazei, microtubulii cresc din polii fusului pentru a se conecta la cinetocorele cromozomilor individuali. Aceasta implică atât polimerizarea tubulinei, cât şi depolimerizarea, deoarece microtubulul caută cromozomul reprezentând o perioadă de instabilitate dinamică. Aceste procese continuă pe măsură ce cromozomii sunt aliniaţi la placa de metafază şi în timpul acestei alinieri, are loc treadmilling.124 Cromozomii sunt mutaţi ulterior către polii fusului în timpul anafazei, deoarece microtubulii ataşaţi la polii fusului se scurtează şi alţi microtubuli cunoscuţi sub numele de microtubuli intepolari se lungesc.

Vincas se leagă de tubulină într-o manieră reversibilă în locuri diferite de cele la care se leagă alţi inhibitori ai funcţiei fusului, inclusiv podofilotoxinele şi taxanii. Combinaţiile acestor agenţi pot da efecte sinergice datorită situsurilor lor unice de legare. Studiile cu raze X indică faptul că vinblastina se leagă între heterodimerii a- şi ^-tubulinei, iar alte studii au arătat că există atât locuri de legare cu afinitate mare situate la capătul fusului, cât şi locuri cu afinitate scăzută situate de-a lungul fusului intact. Atât instabilitatea dinamică, cât şi treadmilling sunt inhibate de alcaloizii vinca. Legarea la situsurile cu afinitate scăzută, care are loc la o concentraţie mai mare de medicament, duce la defalcarea fusului pe măsură ce

tubulina se depolimerizează. Legarea inițială la aceste situsuri cu afinitate scăzută duce la o modificare a structurii care expune site-uri suplimentare de legare a vinca. Concentrația intracelulară a medicamentului determină apoi care dintre aceste efecte este observată. Ca urmare a acestor acțiuni, fusul mitotic nu reușește să se formeze corespunzător, cromozomii nu se deplasează pe placa de metafază, anafaza nu reușește să apară, iar celula suferă apoptoză.127 Agenții sunt considerați specifici fazei M a ciclului celular. Au fost observate și alte activități, inclusiv activitatea antimetabolită, inhibarea sintezei proteinelor și metabolismul lipidic alterat, dar acestea sunt observate doar la concentrații foarte mari ale medicamentelor. Inhibarea angiogenezei a fost asociată și cu alcaloizii vinca.128

Microtubulii joacă, de asemenea, roluri importante în axoni sau fibrele nervoase, iar întreruperea acestei funcții este considerată a fi responsabilă pentru neuropatiile observate cu acest grup de compuși. Acest lucru pare să fie cel mai pronunțat pentru vincristină și probabil reprezintă o afinitate mai mare pentru acest tip de microtubuli. Efectele specifice pe care vincas le au asupra microtubulilor axonali nu sunt la fel de bine definite ca pentru fusul mitotic.

Rezistența la alcaloizii vinca apare prin mai multe mecanisme diferite care sunt, de asemenea, asociate cu rezistența la mai multe molecule cu greutate moleculară mare, cu diverse mecanisme de acțiune, utilizate și în tratarea cancerului.129 Această rezistență la mai multe medicamente (MDR) este observată și la taxani, epipodofilotoxine și antracicline, deși rezistența este de obicei cea mai mare la care pacientul a fost expus agentului principal. MDR a fost asociat cu mai multe proteine, inclusiv glicoproteina de permeabilitate (Pgp) și proteina de rezistență la multidrog (MRP1), care funcționează pentru a secreta în mod activ moleculele din celulă. Există mai mulți inhibitori ai Pgp, cum ar fi blocanții canalelor de calciu și ciclosporina, care au fost investigați pentru a scădea efluxul de medicamente; cu toate acestea, acești inhibitori de prima generație nu au avut succes în reducerea efluxului de medicamente. Există câțiva agenți mai noi care s-au dovedit a fi inhibitori mai puternici ai Pgp, dar niciunul nu este aprobat în prezent. Un mecanism suplimentar de rezistență implică forme modificate de tubulină de care vincas nu se leagă.

SULFAT DE VINBLASTINĂ (VLB, VELBAN, VELSAR)

Sulfatul de vinblastină este disponibil sub formă de pulbere în flacoane de 10 mg și ca soluție în flacoane de 10 și 25 ml pentru administrare IV în tratamentul diferitelor tipuri de cancer, inclusiv boala Hodgkin, limfomul limfocitar, limfomul histiocitar, micoza fungoide avansată, carcinomul testicular avansat și sarcomul Kaposi. De asemenea, a fost utilizat în tratarea coriocarcinomului și a cancerului de sân atunci când alte terapii au eșuat. Vinblastina face parte din regimul ABVD (adriamicină, bleomicina, vinblastină și dacarbazină) utilizat în tratamentul limfomului Hodgkin. Aceasta poate fi alternată cu regimul MOPP. Extravazarea este o preocupare pentru vincas și este tratată prin administrarea de hialuronidază și aplicarea de căldură. Hialuronidază hidrolizează acidul hialuronic, o componentă polizaharidă a țesutului conjunctiv. Procedând astfel, medicamentul poate crește difuzia în afara zonei de extravazare mai rapid, prevenind acumularea de niveluri toxice. Vinblastina este foarte legată de proteine și metabolizată de

CYP la metabolitul 4-O-desacetil, care s-a dovedit a fi activ, deşi doar cantităţi mici au fost recuperate în bilă şi fecale. Metabolismul alcaloizilor vinca nu a fost bine caracterizat. Vinblastina este eliminată în primul rând prin fecale; cu toate acestea, puţin din medicamentul nemodificat a fost recuperat. Metabolismul pare să implice CYP3A, dar în afară de derivatul desacetil, alţi metaboliţi nu au fost caracterizaţi. Timpul de înjumătăţire prin eliminare pentru vinblastină este de 25 de ore. La fel ca vinorelbina, mielosupresia este frecvent observată în cazul vinblastinei şi limitează doza. Inflamaţia tractului gastrointestinal este mai frecvent observată la vinblastină decât la vincristină. De asemenea, pot apărea greaţă şi vărsături. Alte efecte adverse includ alopecia, secreţia de hormon antidiuretic, cefaleea şi depresia. Neurotoxicitatea este uşoară în comparaţie cu vincristina, dar poate fi observată neuropatie periferică. O manifestare suplimentară a acestei neurotoxicităţi este hipertensiunea arterială legată de perturbarea funcţiei autonome.

SULFAT DE VINCRISTINĂ (LCR, VCR, LEUROCRISTINĂ, ONCOVIN)

Sulfatul de vincristină este disponibil sub formă de soluţie de 1 mg/mL în flacoane de 1, 2 şi 5 ml pentru administrare IV în leucemia acută şi ca parte a unui regim cu mai multe medicamente pentru boala Hodgkin şi

limfomul non-Hodgkin, precum şi rabdomiosarcomul, neuroblastomul, sarcomul Ewing, tumora Wilms, sarcomul ţesuturilor moi, cancerul testicular, cancerul hepatic şi cancerul capului şi gâtului. De asemenea, a fost utilizat în tratarea cancerului pediatric. Vincristina se leagă foarte mult de proteine (75%) şi se poate lega şi de trombocitele care conţin cantităţi mari de tubulină. Au fost detectaţi numeroşi metaboliţi şi au fost identificaţi mai mulţi, dintre care unul este derivatul 4-O-desacetil. Se crede că metabolismul care are loc este în mare măsură mediat de CYP3A. Eliminarea are loc în principal în bilă, cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 23 până la 85 de ore. Cea mai frecvent observată toxicitate pentru vincristină este o neurotoxicitate care limitează doza cauzată de efectele asupra microtubulilor axonali. Simptomele sunt variabile şi includ neuropatie periferică, ataxie, convulsii, dureri osoase şi comă. Constipaţia este, de asemenea, o toxicitate frecvent întâlnită, iar laxativele pot fi utilizate profilactic. Alte toxicităţi includ alopecia, erupţia cutanată, mielosupresia uşoară, secreţia de hormon antidiuretic, azospermia şi amenoreea.

DITARTRAT DE VINORELBINĂ (VNB, VRL, NAVELBINE)

Ditartratul de vinorelbină este disponibil în flacoane de 1 şi 5 ml la o concentraţie de 10 mg/ml pentru utilizare IV. Este aprobat de FDA pentru tratamentul NSCLC. Agentul a fost, de asemenea, utilizat în tratarea cancerului de sân metastatic, cancerului de col uterin, cancerului uterin şi cancerului pulmonar, în special la pacienţii în vârstă sau cei cu dificultăţi fizice. Vinorelbina este cel mai lipofil dintre alcaloizii vinca din cauza modificărilor sistemului inelar catarantin şi deshidratării inelului piperidinic. Acest lucru permite ca agentul să fie absorbit rapid în celule, inclusiv în ţesutul pulmonar, unde concentraţiile sunt de 300 de ori mai mari decât concentraţiile plasmatice. Aceasta este de 3 până la 13 ori mai mare decât concentraţiile pulmonare observate cu vincristină. Agentul este foarte legat de proteine (80%-91%) şi metabolizat de CYP3A. Principalul metabolit

observat este derivatul 4-O-desacetil, care este la fel de activ cu părintele, dar format doar în cantităţi mici. Agentul este eliminat în principal (33%-88%) în bilă, unele aparând în urină (16%-30%). Timpul de înjumătăţire prin eliminare este de 27 până la 43 de ore. Toxicităţile observate pentru vinorelbină includ mielosupresia, care limitează doza, dar încetează la întreruperea medicamentului. Aceasta este cel mai frecvent văzută ca o neutropenie, iar numărul de neutrofile al pacientului trebuie monitorizat înainte şi în timpul terapiei pentru a reduce şansele de infecţie. Toxicităţile suplimentare includ greaţă/vărsături, creşterea testelor funcţiei hepatice, alopecie, oboseală generalizată şi secreţie inadecvată a hormonului antidiuretic. Neurotoxicitatea este observată în cazul vinorelbinei, dar apare într-un grad mai mic în comparaţie cu alcaloizii vinca din cauza afinităţii sale scăzute pentru microtubulii axonali.

taxani

Taxonii, în special, taxol (sau paclitaxel) au fost descoperiţi în anii 1960 ca parte a unui program de screening pe scară largă realizat de Institutul Naţional al Cancerului asupra extractelor de plante. cu toate acestea, interesul pentru material a scăzut din cauza lipsei de material disponibil şi a problemelor de formulare. Interesul a fost reînnoit pe măsură ce mecanismul de acţiune a fost elucidat, au fost identificate noi surse de material şi au fost rezolvate problemele de formulare.

Problemele de formulare observate în dezvoltarea timpurie a paclitaxelului au fost cauzate de solubilitatea slabă în apă, care a fost rezolvată prin utilizarea Cremophor EL şi a etanolului ca vehicule. Cremophor EL este un ulei de ricin polioxietilat, iar experienţa timpurie cu această formulare a dus la un procent ridicat de reacţii de hipersensibilitate, inclusiv erupţii cutanate, bronhospasm şi hipotensiune, care au fost asociate cu capacitatea Cremophor EL de a provoca eliberarea de histamină. Administrarea de antihistaminice şi corticosteroizi înainte de administrarea paclitaxelului reduce procentul de pacienţi care prezintă reacţii de hipersensibilitate la 1% până la 3%.131

Taxanii se leagă de tubulină într-un loc diferit de alcaloizii vinca. În absenţa structurilor cristaline cu raze X ale medicamentului legat, sondele de fotoafinitate ale paclitaxelului au identificat două locuri la care poate avea loc legarea de jB-tubulină. Primul loc a fost situat la capătul N-terminal şi a implicat reziduurile de la 1 la 31. Al doilea loc a implicat reziduurile 217 la 231 de jB-tubulină şi, deşi aceste două situsuri sunt larg separate în structura primară, ele sunt apropiate unul de celălalt în structura terţiară. Docetaxelul se leagă de acelaşi loc cu o afinitate mai mare. Legarea taxanilor la concentraţie scăzută are ca rezultat stabilizarea microtubulului şi previne depolimerizarea. La concentraţii mai mari, polimerizarea este îmbunătăţită, iar echilibrul normal dintre tubulină liberă şi polimer este modificat. Taxanii inhibă atât treadmilling-ul, cât şi instabilitatea dinamică, iar celulele sunt cel mai afectate în faza M, când dinamica microtubulilor suferă cea mai mare schimbare. Mitoza este blocată la limita metafazei anafazei, iar celulele suferă apoptoză.133 S-a demonstrat, de asemenea, că paclitaxelul îmbunătăţeşte fosforilarea unui reziduu de serină al Bcl-2, o proteină antiapoptotică care are ca rezultat inhibarea capacităţii Bcl-2 de a bloca

apoptoza. Proteinele proapoptotice Bad şi Bax sunt stimulate şi, într-o manieră similară, s-a demonstrat că docetaxelul induce apoptoza prin activarea enzimelor caspaze.134

Rezistenţa la taxani este ca cea observată pentru alcaloizii vinca şi alţi agenţi şi implică efluxul mediat de Pgp. De asemenea, pot apărea modificări ale structurii ^-tubulinei şi au ca rezultat scăderea legării taxanilor de microtubuli şi, prin urmare, reducerea citotoxicităţii.

PACLITAXEL (TAX, TAXOL)

Paclitaxelul este disponibil în flacoane cu doză unică de 30 mg/5 ml şi 100 mg/16,7 ml pentru administrare IV în tratamentul sarcomului Kaposi mamar, ovarian, NSCLC şi SIDA. Alte utilizări au inclus tratamentul cancerului de cap, gât, esofag, col uterin, prostată şi vezică urinară.

Paclitaxelul se leagă foarte mult de proteinele plasmatice (>90%) şi nu pătrunde în SNC. Metabolizarea implică oxidarea mediată de CYP pentru a da 6a-hidroxipaclitaxel (CYP2C8) şi parahidroxilarea grupării fenil ataşată la poziţia 3' (CYP3A4). Metabolitul 6a-hidroxi predomină în mod normal, dar metabolitul parahidroxi poate apărea într-un grad mai mare la acei pacienţi cu boală hepatică sau când a fost indus CYP3A4. Ambii metaboliţi sunt mai puţin activi decât părintele şi nu suferă reacţii de conjugare de fază II. Eliminarea are loc în principal în fecale, iar timpul de înjumătăţire prin eliminare este de 9 până la 50 de ore, în funcţie de perioada de perfuzie.

Toxicitatea majoră observată la paclitaxel este o mielosupresie care limitează doza, care se prezintă în mod normal ca neutropenie. Reacţiile de hipersensibilitate menţionate anterior apar dar sunt mult reduse prin pretratamentul cu antihistaminic. Interacţiunea cu microtubulii axonali, cum ar fi cea observată pentru vincas, are loc, de asemenea, şi duce la amorţeală şi parestezii (senzaţii de atingere anormale, inclusiv arsuri şi înţepături). Agentul este, de asemenea, disponibil ca o formulare legată de albumină (Abraxane) pentru a elimina necesitatea agenţilor de solubilizare asociaţi cu reacţiile de hipersensibilitate. Alte reacţii adverse includ bradicardia, care poate evolua către bloc cardiac, alopecie, mucozită şi/sau diaree. Paclitaxelul produce greaţă şi vărsături moderate, care sunt de scurtă durată.

DOCETAXEL (TXT, TAXOTERE)

Docetaxelul este disponibil în flacoane cu doză unică de 20 mg/0,5 ml şi 80 mg/2 ml pentru administrare IV în tratamentul cancerului de sân, NSCLC şi de prostată. De asemenea, a fost utilizat în tratamentul neaprobat de FDA al cancerului de cap, gât, gastric, vezică urinară şi ovarian refractar.

Docetaxelul se leagă foarte mult de proteinele plasmatice (80%) şi este distribuit pe scară largă, cu cea mai mare concentraţie în sistemul hepatobiliar, dar nu pare să traverseze bariera hematoencefalică. Metabolismul docetaxelului a fost mai puţin studiat decât cel al paclitaxelului. Utilizarea microzomilor hepatici umani a indicat că metabolismul implică oxidarea uneia dintre grupările tert-butil metil ale lanţului lateral C-13 pentru a da iniţial alcoolul. Oxidarea ulterioară la aldehidă şi acid carboxilic, ambele pot cicliza cu azotul

carbamat pentru a da hidroxoxazolidinone stereoizomerice şi, respectiv, o oxazolidindionă. Nu au fost identificaţi metaboliţi activi. Principala enzimă implicată este CYP3A4. Medicamentul este eliminat în principal în fecale, cu un timp de înjumătăţire terminal de 11 ore.

Profilul efectelor adverse pentru docetaxel este similar cu cel al paclitaxelului, dar include, de asemenea, retenţia reversibilă de lichide care este legată de doză. Acest lucru a fost asociat cu o creştere iniţială a permeabilităţii capilare, urmată de o scădere a drenajului limfatic mai târziu în terapie. Restricţionarea aportului de sodiu şi pretratamentul cu corticosteroizi are de obicei succes în reducerea la minimum a acestui efect advers. Neuropatia periferică este observată la docetaxel, dar apare mai rar decât la paclitaxel. Oboseala şi durerile musculare sunt frecvent observate, iar febra poate apărea la până la 30% dintre pacienţii care nu sunt infectaţi.

IXABEPILONA (AZAEPOTILONA B, IXEMPRA)

Epotilonele sunt lactone macrociclice care au un mecanism de acţiune similar cu cel al taxanilor, dar oferă câteva avantaje (Fig. 10.23).135 Ixabepilone este analogul amidic semisintetic al epotilonei B care este izolat din mixobacteria Sorangium cellulosum. Epotilonele au arătat activitate puternică in vitro, dar au scăzut semnificativ activitatea in vivo cauzată de instabilitatea metabolică prin hidroliza lactonei macrociclice. Conversia la lactam a crescut stabilitatea şi a menţinut activitatea in vivo. Ixabepilone a fost recent aprobat (2007) pentru tratamentul cancerului de sân metastatic care este rezistent la taxani. Se crede că agentul se leagă de acelaşi loc ocupat de taxani. Studiile de modelare moleculară au fost utilizate pentru a identifica un farmacofor comun între taxani şi epotilone.136 Componentele structurale cheie care asumă o poziţie relativă comparabilă sunt indicate în Tabelul 10.2. La fel ca taxanii, ixabepilona se leagă de ^8-tubulină şi stabilizează microtubulii, ducând la moartea celulelor. Agentul este util în cancerele care au devenit rezistente la taxani, deoarece nu este îndepărtat de Pgp şi este încă capabil să se lege.

la beta-tubulină alterată de care taxanii nu se mai leagă. Solubilitatea crescută în apă permite, de asemenea, administrarea agentului fără a fi nevoie de Cremophor EL, reducând şansa de reacţii de hipersensibilitate. Indicaţiile actuale pentru agent sunt în cancerul de sân metastatic în asociere cu capecitabină după eşecul unei antracicline şi a unui taxan şi ca monoterapie în cancerul de sân metastatic după eşecul unei antracicline, a unui taxan şi a capecitabinei. Agentul este metabolizat pe scară largă în ficat, în principal de CYP3A4, pentru a da peste 30 de metaboliţi diferiţi. Eliminarea are loc în principal în fecale (65%), o cantitate mai mică (21%) apare în urină. Timpul de înjumătăţire prin eliminare este de 52 de ore. Toxicităţile majore asociate cu utilizarea ixabepilonului au inclus neuropatia periferică şi mielosupresia care apar ca neutropenie. Mai rar apar alopecia, greaţa, vărsăturile, mucozitele, diareea şi durerile musculare.

MITOMICINA C

Mitomicina C (Fig. 10.24) a fost izolată din Streptomyces caespitosus în 1958 de muncitorii japonezi şi este considerată prototipul agenţilor de alchilare bioreductoare.137-139 Mitomicina este uneori inclusă ca agent de alchilare, dar este inclusă aici deoarece este un material natural. Medicamentul conţine ceea ce ar părea a fi funcţionalităţi reactive, inclusiv funcţionalităţile chinonă şi aziridină, ambele sau care ar fi considerate a fi susceptibile la atacul nucleofil; cu toate acestea, reactivitatea acestor funcţionalităţi este redusă din cauza efectelor sterice şi electronice în molecula părinte. S-a argumentat că activarea selectivă ar putea fi realizată într-un mediu reductiv, cum ar fi cel găsit într-o zonă cu conţinut scăzut de oxigen. Se ştie că acest lucru se întâmplă în tumorile în care celulele cu creştere rapidă cresc adesea dincolo de aportul de sânge care ar furniza în mod normal oxigen.140 O celulă normală ar suferi apoptoză în aceste condiţii, dar deoarece celulele canceroase au adesea mecanismele lor apoptotice inhibate, ele continuă să supravieţuiască cu puţin sau fără oxigen disponibil. Mitomicina C este capabilă să fie activată şi să alchileze ADN-ul într-un mediu anaerob.

Figura 10.24 • Structura mitomicinei C.

ment, dar există de fapt puţină selectivitate pentru celulele hipoxice. Activarea poate avea loc pe cale enzimatică atât prin procese cu unul cât şi cu doi electroni. Enzimele reductoare precum NADPH-CYP reductaza şi DT-diaforaza au fost implicate în aceste procese.141 Implicarea proceselor cu un singur electron, cum ar fi cele observate pentru antraciline, are ca rezultat ciclul redox şi producerea de ROS care poate duce la deteriorarea ADN-ului, dar citotoxicitatea mitomicinei C este asociată în primul rând cu capacitatea ADN-ului de alchilat. Hidrochinona poate rezulta dintr-un singur proces cu doi electroni sau dintr-un proces cu un electron, urmat de disproporţionare pentru a da hidrochinona (Schema 10.30).142-144 Electronii aminei nu mai sunt retraşi de sistemul chinonic şi sunt acum liberi să expulzeze metoxidul urmat de pierderea unui proton leridiutos- pentru a da teridinomiutoscoenă. Această reducere face poziţiile C-1 şi C-10 reactive la atacul nucleofil datorită faptului că sunt ataşate grupări latente şi acum sunt poziţii benzilice, astfel încât carbocationii intermediari pot fi stabilizaţi. Mai multe căi sunt posibile din acest punct, iar ruta specifică depinde de condiţiile din celulă. În Schema 10.30 este prezentată o cale posibilă care are loc în condiţii mai acide şi are ca rezultat formarea de legături încrucişate intercatenare şi intracatenare. Protonarea aziridinei este urmată de deschiderea inelului pentru a da carbocationul, care poate fi stabilizat prin rezonanţă care implică sistemul hidrochinonic. Nucleofilii de pe ADN pot ataca la C-1 cu mişcarea concomitentă a electronilor. Acest lucru poate fi repetat într-un mod similar la C-10, ceea ce permite reticulare. Există mai multe alte posibilităţi în diferite condiţii. ADN-ul este alchilat de mitomicina C atât în poziţiile N-2 cât şi în poziţiile N-7 ale guaninei.

MITOMICINA C (MITC, MTC, MUTAMICINĂ)

Mitomicina C este disponibilă în flacoane de 5, 20 şi 40 mg pentru administrare IV în tratamentul cancerelor de stomac şi pancreas atunci când alte tratamente au eşuat. Alte utilizări au inclus cancerul de sân, NSCLC, de col uterin, de vezică urinară şi de cap şi gât. Mecanismele de rezistenţă includ sinteza crescută a compuşilor de detoxifiere nucleofili, cum ar fi glutationul, scăderea expresiei enzimelor de activare, cum ar fi DT-diaforaza, şi creşterea efluxului de Pgp. Medicamentul este eliminat rapid din plasmă după administrare şi este distribuit pe scară largă, dar nu traversează bariera hematoencefalică. Părinte şi metaboliţii sunt excretaţi în principal prin fecale, cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 50 de minute. Efectele adverse includ mielosupresie care limitează doza, greaţă şi vărsături uşoare, mucozită, anorexie, oboseală şi pneumonită interstiţială.

Inhibitori ai oprotein kinazei

În ultimii câţiva ani, au devenit disponibile câteva noi opţiuni de tratament bazate pe cunoaşterea sporită a factorilor de creştere şi a semnalizării celulare. Deşi aceşti agenţi au oferit un mare beneficiu în unele cazuri şi utilitatea lor este încă în curs de determinare, este important să ne amintim că în multe cazuri ei sunt utilizaţi în combinaţie cu agenţi chimioterapeutici mai tradiţionali pentru a obţine un rezultat mai bun. Agenţii tradiţionali sunt adesea utilizaţi în combinaţie, precum şi în încercările de a creşte succesul şi de a preveni rezistenţa.

S-a realizat devreme că creşterea şi proliferarea multor ţesuturi se afla sub controlul sistemului endocrin, în care glandele endocrine secretau hormoni şi că hormonii sau antagoniştii lor erau utili în controlul creşterii excesive a acestor ţesuturi. S-a descoperit mai târziu că alţi factori de creştere, mulţi dintre care au fost secretaţi de celulele din apropiere, au fost, de asemenea, implicaţi în controlul creşterii şi proliferării ţesutului ţintă şi acest lucru a devenit cunoscut sub numele de control paracrin. Mulţi dintre aceşti factori de creştere au fost identificaţi şi câţiva împreună cu receptorii lor sunt indicaţi în Tabelul 10.3.144

Aceşti receptori au devenit ţinte pentru mai mulţi anticorpi monoclonali diferiţi care au fost introduşi recent.

TABELUL 10.3 Factori de creştere şi receptori de origine paracrină

factor neurotrop

Lucrări ulterioare au identificat căile prin care interacţiunea cu aceşti receptori de suprafaţă celulară a dus la creşterea şi proliferarea celulelor. Există diverse mecanisme prin care apar aceste procese, dar o cale generalizată implică interacţiunea unui factor de creştere cu un receptor al factorului de creştere care apare ca monomer prezent în stratul dublu fosfolipidic al membranei celulare, ceea ce are ca rezultat dimerizarea receptorilor (Schema 10.31). Receptorii înşişi posedă un domeniu de legare extracelular pentru interacţiunea cu factorii de creştere, un domeniu intracelular şi o regiune transmembranară de conectare.

Domeniul intracelular al acestor proteine receptorului funcţionează adesea ca kinaze, multe dintre acestea fiind TK-uri care fosforilează reziduurile pe celălalt receptor monomer. Reziduurile fosforilate rezultate sunt recunoscute de domeniul de omologie Src 2 (SH2) al proteinelor citoplasmatice cum ar fi Shc, Grb-2 şi Sos, care activează Ras. Aceste proteine citoplasmatice servesc apoi la transmiterea semnalelor de creştere de la receptorii factorului de creştere către Ras (Fig. 10.25). Ras este o proteină G legată de membrana citoplasmatică, care poate lega GTP, ducând la activarea lui Ras sau poate lega GDP, rezultând inactivarea Ras. Ras are, de asemenea, în mod normal, capacitatea de a hidroliza GTP pentru a se inactiva. S-a descoperit că multe tipuri de cancer au forme modificate de Ras, care este prezent într-o stare hiperactivă. Ras, în forma sa activată activează o serie de kinaze, dintre care multe sunt TK-uri cu diferite efecte asupra celulelor. De remarcată este calea Ras-Raf-MEK-ERK, cunoscută şi sub numele de calea protein kinazei activate de mitogen (MAPK). Acesta este un

Figura 10.25 • Schema căilor Ras care conduc la proliferarea necontrolată a celulelor.

efect de cascadă, prin care o kinază fosforilează şi activează mai mult din următoarea kinază din calea de amplificare a semnalului în proces. Stimularea acestei căi are ca rezultat activarea mai multor factori de transcripţie implicaţi în exprimarea factorilor de creştere, ciclina D1 (implicată în controlul diviziunii celulare, vezi Fig. 10.1) şi factorii de transcripţie Fos şi Jun, care au fost descoperiţi pentru prima dată ca oncogene virale şi sunt cunoscute a fi crescute în mai multe tipuri de cancer uman. În plus, supraactivarea acestei căi poate duce la pierderea inhibării contactului, la pierderea dependenţei de ancorare şi la modificări ale formei celulelor, toate acestea fiind caracteristice celulelor canceroase.

A doua cale majoră activată de Ras este PI3K-PIP3-Akt/PKB a cărei activare creşte proliferarea celulară, dar poate cel mai important, inhibă apoptoza. Când Ras este activat, fosfatidilinozitol(4,5)-difosfat (PIP2) este fosforilat în continuare pentru a da fosfatidilinozitol(3,4,5)-trifosfat PIP3, care rămâne încorporat în membrana plasmatică, dar atrage şi activează alte kinaze şi anume protein kinaza B (PKB), o serin kinaza. Supraactivitatea acestei căi are ca rezultat scăderea apoptozei, creşterea proliferării şi creşterea dimensiunii celulelor. Efectele specifice includ inactivarea proteinei proapoptotice Bad (Fig. 10.2) şi activarea NF-kB antiapoptotică.

A treia cale implică activarea mediată de Ras a Ral-GEF (factor de schimb de nucleotide guanine), care acţionează asupra Ral-A şi Ral-B pentru a stimula schimbul lor de PIB pentru GTP şi, prin urmare, activarea lor. Activarea acestei căi, deşi mai puţin înţeleasă, pare să permită celulelor canceroase să metastazeze şi să invadeze.

Hiperactivitatea acestor căi este prezentă în mai multe tipuri de cancer şi, în consecinţă, au fost dezvoltaţi mai mulţi agenţi pentru a corecta acest lucru. O astfel de abordare este inhibarea kinazelor a căror activitate normală a fost amplificată.

Lucrând în Philadelphia în anii 1960, oamenii de ştiinţă au descoperit o anomalie genetică prezentă la 95% dintre pacienţii cu LMC.145 Anormalitatea a fost o translocare între cromozomii 22 şi 9 în care gena ABL (analogă cu proto-oncogena Abelson găsită la şoareci) a fost iniţial translocată pe cromozomul 29, încât a fost translocată pe cromozomul 29. fuzionat cu gena BCR (regiunea clusterului punctului de întrerupere). Noul cromozom a fost desemnat ca translocarea Philadelphia sau cromozomul Philadelphia (Ph1).146 Fuziunea acestor două gene a rezultat într-o proteină care a codificat întreaga genă ABL şi până la trei proteine suplimentare din BCR. Produsul acestei fuziuni s-a dovedit a fi un TK care a fost întotdeauna activat. Acest TK alterat utilizează ATP pentru a fosforila şi a activa numeroase căi, inclusiv MAPK şi Akt/PKB împreună cu câteva altele. Acest lucru duce la proliferarea celulelor albe care durează în mod normal aproximativ un an, când boala devine mai dificil de tratat şi în cele din urmă la faza de blast terminală care durează câteva luni.

Imatinib (Fig. 10.26) a fost dezvoltat pentru a inhiba în mod specific acest TK unic şi o face mai degrabă selectiv, legându-se de buzunarul de legare a ATP şi stabilizând o formă inactivă a enzimei. Protein kinazele au structuri similare şi constau din lobi C- şi N-terminali, cu situsul activ format dintr-o despicatură între cei doi lobi. Activitatea enzimei este reglată de o buclă de activare care este extinsă în forma activă a enzimei şi asigură legarea substratului. Studiile cu raze X pe cristale ale legării imatinibului de Abl arată că medicamentul se leagă în

 cleft format de cei doi lobi ai enzimei prin formarea mai multor legături de hidrogen şi interacţiuni hidrofobe cu inelul piridinic asumând poziţia ocupată de ATP în enzima activă.147 Legarea imatinibului blochează enzima într-o conformaţie în care substratul de legare este orientat ca bloc de activare. Specificitatea pentru kinaza BCR-ABL nu este completă din cauza asemănării structurale a TK-urilor, iar cele asociate cu receptorul PDGF şi receptorul pentru SCF cunoscut sub numele de KIT sunt de asemenea inhibate (Tabelul 10.3). Agentul s-a dovedit a fi eficient la 90% dintre pacienţii aflaţi în stadiul cronic (stadiul cronic durează 4-6 ani şi precede stadiul de proliferare menţionat anterior). Pacienţii în fază blast răspund cu o rată de 60% dar de obicei recidivă după câteva luni.148

Succesul extraordinar al imatinibului a condus la alţi agenţi care ar putea fi utilizaţi în cazul rezistenţei. Mai exact, dasatinibul se poate lega fie la o formă activă, fie la o formă inactivă a enzimei şi este de 100 de ori mai puternic în comparaţie cu imatinib. Are capacitatea de a depăşi rezistenţa asociată cu modificările aminoacizilor care duce la scăderea afinităţii pentru imatinib. Pe măsură ce structura este alterată, se manifestă legarea de alte TK (BCR-ABL, PDGF, SRC, KIT), ceea ce poate duce în cele din urmă la alte indicaţii, dar în acest moment este utilizat în primul rând în acele cazuri când pacienţii nu răspund la imatinib.149

Această idee generală de ţintire a TK-urilor a fost extinsă la receptorul EGF. S-a sperat că, prin ţintirea TK-urilor EGF, inhibitorii vor fi aplicabili la o gamă largă de tipuri de cancer. Amintiţi-vă că, după ce receptorii se dimerizează, ei se transfosforilează reciproc şi acţionează ca TK. În prezent, există doi agenţi similari din punct de vedere structural în uz, gefitinib şi erlotinib, care se leagă de site-ul de legare a ATP şi, prin urmare, inhibă cascada rezultată care ar avea loc în mod normal prin activarea receptorului EGF. Agenţii sunt modest selectivi pentru această kinază. În prezent, ambii compuşi au indicaţii pentru NSCLC, în general, ca alternative după eşecul terapiei mai tradiţionale, iar gefitinib are o indicaţie suplimentară împotriva cancerului pancreatic. Rezultatele iniţiale nu au fost la fel de dramatice ca cele observate cu imatinib. Există, de asemenea, câteva mutaţii şi deleţii cunoscute în receptorul EGF al pacienţilor cu cancer şi acest lucru poate afecta activitatea acestor compuşi. Mai exact, mutaţiile punctuale ale genei KRAS (un membru al familiei Ras) au fost asociate cu rezistenţa la aceşti agenţi şi au devenit disponibile teste pentru a detecta acest lucru înainte de iniţierea terapiei.

Activarea numeroaselor tirozină şi serin-treonin kinaze oferă multe ţinte teoretice pentru intervenţia medicamentoasă atunci când aceste căi devin hiperactive, aşa cum este adesea cazul în celulele neoplazice. Se crede că toate aceste enzime kinaze au evoluat dintr-un strămoş comun şi ca atare posedă o mare similitudine structurală care complică dezvoltarea agenţilor, care sunt selectivi pentru o singură kinază. Acest lucru a condus la strategia de inhibare simultană a numeroase enzime kinaze şi, în consecinţă, există mai mulţi inhibitori multikinaze acum disponibili. Sorafenib a fost dezvoltat iniţial utilizând testarea cu randament ridicat şi sinteza paralelă ca inhibitor al serin-treonin kinazei Raf.152 S-a dovedit a fi un inhibitor puternic al acestei enzime cu un IC50 = 6 nM şi a acţionat prin stabilizarea unei forme inactive de

enzima similară cu imatinib. Analiza ulterioară cu raze X a complexului receptor al medicamentului a arătat că inelul piridinic a ocupat locul de legare a ATP al lui Raf, în timp ce inelul fenil trifluormetil-cloro-substituit a ocupat un buzunar hidrofob în fanta formată de cei doi lobi ai proteinei. Glu500 şi al doilea prin interacţiunea oxigenului carbonil cu amida peptidică NH a Asp593. Compusul are, de asemenea, capacitatea de a inhiba mai multe alte TK asociate cu receptorii factorului de creştere, inclusiv PDGF-R, VEGF-R, RET-kinaza şi c-Kit cu IC50 în intervalul de la 20 la 90 nM. În unele modele de cancer, compusul s-a dovedit a fi eficient, chiar dacă calea MApK nu a fost inhibată şi acest lucru a fost explicat prin inhibarea angiogenezei prin compuşi. Acest lucru a fost atribuit efectelor asupra inhibării fosforilării PDGF-R şi VEGF-R şi rolul acestor receptori ai factorilor de creştere în crearea de noi vase de sânge. Agentul a fost investigat şi ulterior aprobat pentru utilizare în carcinomul cu celule renale (RCC) din cauza faptului că acest cancer special este adesea asociat cu o activitate crescută a ţintelor inhibate de sorafenib şi cu nivelul ridicat de neoangiogeneză care se observă în acest cancer.

Ca grup de agenţi, inhibitorii de protein kinază au avantajul administrării orale şi o toleranţă mai bună a pacientului. Efectele adverse majore includ o erupţie cutanată care apare în mod normal la începutul tratamentului pe partea superioară a trunchiului şi este în

general uşoară, dar poate deveni mai gravă în unele cazuri. Diareea uşoară şi greaţa sunt, de asemenea, frecvent întâlnite, dar sunt în general controlate prin administrarea de antiemetice şi antidiareice. Mielosupresia uşoară este, de asemenea, observată la mai mulţi dintre aceşti agenţi. Au existat îngrijorări cu privire la cardiotoxicitatea asociată cu inhibitorii de protein kinaze din cauza faptului că mai multe kinaze pot fi inhibate. Acest lucru ar putea avea mai multe efecte asupra proceselor de semnalizare în ţesutul cardiac. De exemplu, dacă calea Akt/PKB a fost blocată, apoptoza poate deveni activată şi celulele cardiace ar muri (Tabelul 10.3). Au existat unele dovezi pentru cardiotoxicitate în această clasă şi agenţii au fost clasificaţi cu imatinib, dasatinib, sorafenib şi sunitinib având cardiotoxicitate cunoscută sau probabilă şi gefitinib, erlotinib şi lapatinib având cardiotoxicitate scăzută. Preocuparea cardiotoxicităţii este, de asemenea, rezultatul faptului că alte medicamente, cum ar fi antraciclinele şi câţiva dintre anticorpii monoclonali direcţionaţi împotriva EGF-R, sunt cunoscute a avea cardiotoxicitate asociată cu utilizarea lor.154 Prin urmare, pacienţii care au fost deja expuşi la aceşti agenţi pot prezenta efecte adverse suplimentare asupra sistemului cardiovascular dacă a fost utilizat un inhibitor de protein kinază şi, de asemenea, produce cardiotoxicitate semnificativă. În cea mai mare parte, studiile nu au evaluat cardiotoxicitatea acestor agenţi, iar clasamentul dat se bazează pe date preliminare, dar există îngrijorări cu privire la efectele cardiovasculare ale acestei clase de agenţi.

IMATINIB MESYLATE (STI-571, GLEEVEC)

Imatinib este disponibil în capsule de 100 şi 400 mg pentru administrare orală şi este indicat pentru tratamentul LMC, tumorilor stromale gastrointestinale (GIST) care exprimă Kit şi leucemie limfoplazică acută care este pozitivă pentru cromozomul Philadelphia.

Biodisponibilitatea agentului este de aproape 100% pe cale orală. Agentul este puternic legat de proteine şi metabolizat la derivatul N-desmetil prin îndepărtarea mediată de CYP3A4 a grupării piperazinil metil. Metabolitul rezultat este similar cu activitatea părintelui. Eliminarea are loc în principal în fecale, iar timpul de înjumătăţire terminal este de 18 ore pentru părintele şi 40 de ore pentru metabolitul N-desmetil. Sunt cunoscute forme rezistente ale TK, care au aminoacizi modificaţi care împiedică legarea. În plus, pot exista niveluri crescute ale kinazei în sine. Medicamentul este, de asemenea, un substrat pentru Pgp şi un transportor suplimentar de eflux cunoscut sub numele de proteină rezistentă la cancerul de sân (BCRP), ambele eliminând medicamentul din celulă. Aceşti transportatori sunt, de asemenea, inhibaţi de agent. Reacţiile adverse severe includ ascită, neutropenie, trombocitopenie, erupţii cutanate şi edem pulmonar. Efectele secundare mai puţin grave includ greaţă/vărsături, arsuri la stomac şi dureri de cap, dar în general, agentul este mai bine tolerat decât majoritatea altor medicamente utilizate în tratarea bolii.

DASATINIB (BMS-354825, SPRYCEL)

Dasatinib este disponibil în comprimate de 20, 50 şi 70 mg pentru administrare orală în tratamentul LMC şi LLA care sunt Ph1 pozitive. Deşi dasatinibul este mai puternic decât imatinib, biodisponibilitatea este mult mai scăzută, cu valori cuprinse între 14% şi 34%.

Agentul este metabolizat pe scară largă cu până la 29 de metaboliţi observaţi ca rezultat al oxidării prin conjugarea în principal cu CYP3A4 şi faza II. Agentul poate acţiona ca un inhibitor al CYP3A4 şi CYP2C8. Metabolismul dă un metabolit activ, dar acesta reprezintă doar 5% din total şi nu se crede că este important pentru activitatea globală a agentului. Dasatinib se leagă de proteine în proporţie de 95%, cu un timp de înjumătăţire terminal de 3 până la 5 ore. Majoritatea medicamentului şi a metaboliţilor sunt eliminaţi în fecale. Cele mai frecvente efecte secundare sunt erupţia cutanată, greaţa, diareea şi oboseala. Efectele secundare grave includ mielosupresia care apare ca neutropenie şi trombocitopenie, sângerare a creierului şi a tractului gastrointestinal şi retenţie de lichide.

GEFITINIB (ZD1839, IRESSA)

Geftinib este disponibil sub formă de comprimate de 250 mg pentru administrare orală în tratamentul NSCLC pentru acei pacienţi care nu au răspuns la terapiile pe bază de platină şi docetaxel şi a fost, de asemenea, utilizat împotriva cancerelor cu celule scuamoase ale capului şi gâtului. Agentul este un inhibitor al TK al EGF-R şi, eventual, al altor TK. Gefitinib este atât un substrat, cât şi un inhibitor al Pgp şi al BCRP. Agentul este absorbit lent după ce a fost administrat pe cale orală cu o biodisponibilitate de 60%. Metabolismul are loc în ficat şi este mediat în principal de CYP3A4 pentru a da opt metaboliţi identificaţi care rezultă din defluorinarea inelului fenil, oxidativ-O-demetilarea şi mai mulţi produşi care apar ca urmare a oxidării inelului morfolin. Produsul O-demetilat reprezintă metabolitul predominant şi este de 14 ori mai puţin activ în comparaţie cu părintele. Părinte şi metaboliţii sunt eliminaţi în fecale cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 48 de ore. Medicamentul pare a fi bine tolerat, cele mai frecvent raportate efecte secundare fiind erupţia cutanată şi diareea. De asemenea, poate provoca creşteri ale tensiunii arteriale, în special la acei pacienţi cu hipertensiune arterială preexistentă, creşterea nivelului transaminazelor şi greaţă uşoară şi mucozite.

CLORIDUR DE ERLOTINIB

(CP-358.774, TARCEVA)

Erlotinib este disponibil sub formă de comprimate de 25, 100 şi 150 mg pentru administrare orală şi este utilizat după eşecul terapiei de primă linie în NSCLC metastatic şi ca terapie de primă linie în asociere cu gemcitabină în tratamentul cancerului pancreatic metastatic şi în tratarea glioamelor maligne. Asemănarea structurală cu gefitnib conferă un comportament farmacocinetic similar cu biodisponibilitate de 60% şi legare de proteine de 93%. Agentul este metabolizat pe scară largă în principal de către CYP3A4. Au fost identificate trei căi metabolice majore, care implică oxidarea-O-demetilarea catenelor laterale urmată de oxidare suplimentară pentru a da acizii carboxlici, oxidarea funcţionalităţii acetilenei pentru a da un acid carboxilic şi hidroxilarea aromatică a inelului fenil para la azotul donator de electroni. Metaboliţii sunt eliminaţi în principal în fecale, iar timpul de înjumătăţire terminal este de 36 de ore.155 Principalele toxicităţi observate cu agentul sunt erupţiile cutanate limitatoare de doză şi diareea. Alte reacţii adverse comune includ dificultăţi de respiraţie, oboseală şi greaţă.

SORAFENIB TOSYLATE (BAY 43-9006, NEXAVAR)

Sorafenib este disponibil sub formă de comprimate de 200 mg pentru administrare orală şi este utilizat în tratamentul RCC şi cancerului de colon. Agentul este clasificat ca un inhibitor de multikinază datorită acţiunii sale asupra numeroaselor enzime kinaze, inclusiv PDGF-R, VEGF-R, Kit şi Raf. Sorafenib este biodisponibil în proporţie de 39% până la 48%, iar metabolismul mediat de CYP3A4 dă opt metaboliţi identificaţi, inclusiv N-oxidul, care este la fel de activ cu părintele. Cu toate acestea, majoritatea medicamentului din plasmă este prezent ca compus de bază. Sorafenib este foarte legat de proteine (99,5%). Medicamentul este eliminat în principal în fecale (77%), 19% apar în urină sub formă de glucuronide (UGT1A1) şi are un timp de înjumătăţire prin eliminare de 24 până la 48 de ore. Cea mai frecvent observată toxicitate este erupţia cutanată care apare în mod normal în primele 6 săptămâni de terapie. Alte efecte adverse includ hipertensiune arterială, oboseală, timp crescut de vindecare a rănilor şi risc crescut de sângerare.

LAPATINIB DITOZILAT (GSK572016, TYKERB)

Lapatinib este disponibil sub formă de comprimate de 250 mg pentru administrare orală şi este utilizat în asociere cu cabecitabină în tratamentul cancerului de sân pentru acei pacienţi care exprimă în exces EGF-R de tip 2 şi care au primit anterior terapie cu taxan, antraciclină şi trastuzumab. Tipul 2 EGF-R este un subtip al acestui receptor şi este, de asemenea, cunoscut sub numele de HER2 sau ErbB-2. Agentul este un inhibitor al receptorului TK care vizează subtipurile ErbB-1 şi ErbB-2. Legarea are loc la locul de legare a ATP şi, prin urmare, previne fosforilarea şi activarea ulterioară a altor enzime kinaze. Supraexprimarea ErbB-1 apare în aproximativ 27% până la 30% din cancerele de sân, în timp ce ErbB-2 este supraexprimată în 20% până la 25% din cazuri.156 Agentul a demonstrat valori IC50 de <0,2 ^M împotriva ErbB-1 şi 2 din mai multe linii celulare canceroase diferite şi se disociază lent de aceste medicamente. este atât un substrat cât şi un inhibitor al transportatorilor de eflux Pgp şi BCRP. Este, de asemenea, un inhibitor al transportorului de captare hepatică OATP1B1, care este un transportor de anioni organici.158 Absorbţia lapatinibului este incompletă şi variabilă după administrarea orală. Agentul este metabolizat pe scară largă de către CYP3A4 şi CYP3A5, cu contribuţii minore de la CYP2C19 şi CYP2C8. Lapatinib inhibă CYP3A şi CYP2C8 la concentraţii relevante clinic. Agentul se leagă foarte mult (99%) de proteine şi este eliminat în principal în fecale. Timpul de înjumătăţire al agentului creşte la doze repetate, fiind nevoie de 6 zile pentru a ajunge la starea de echilibru care oferă un timp de înjumătăţire efectiv de 24 de ore. Cele mai frecvent observate efecte adverse ale terapiei cu lapatinib sunt erupţiile cutanate şi diareea. Erupţia cutanată este frecvent întâlnită cu mulţi dintre ceilalţi inhibitori şi agenţi TK care vizează ErbB-1. Diareea indusă de lapatinib este de obicei uşoară până la moderată. Au existat raportări de scăderi ale fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng asociate cu agentul, deşi acest lucru pare să apară doar rar şi este reversibil la întreruperea tratamentului.

SUNITINIB MALATE (SU11248, SUTENT)

Sunitinib este disponibil în capsule de 12,5, 25 şi 50 mg pentru administrare orală pentru tratamentul RCC şi GIST avansat la eşecul imatinibului. Agentul este un inhibitor de multikinază şi s-a demonstrat că inhibă PDGF-R, VEGF-R, Kit, RET şi receptorul factorului de stimulare a coloniei (CSR-1R). Rezultatul acestui spectru de activitate este o încetinire a progresiei tumorii şi inhibarea angiogenezei, ambele fiind utile în cancerele foarte vascularizate, RCC şi GIST. Mediana TTP (timpul până la progresia tumorii) a fost de 27,3 săptămâni pentru sunitinib şi de 6,4 săptămâni pentru placebo. Supravieţuirea fără progresie a fost, de asemenea, semnificativă, cu un timp mediu de 24,1 săptămâni pentru sunitinib şi 6 săptămâni pentru placebo. Agentul este bine absorbit la administrarea orală şi atât metabolitul principal, cât şi metabolitul principal se leagă puternic (90%-95%) de proteine. Metabolismul este mediat în primul rând de CYP3A4 pentru a da derivatul N-desetil, care este metabolitul principal (23%-37%), la fel de activ cu părintele şi este supus metabolizării ulterioare de către CYP3A4. Timpul de înjumătăţire prin eliminare terminală pentru părintele şi derivatul de N-desetil este de 40 până la 60 de ore şi, respectiv, de 80 până la 110 ore. Eliminarea are loc în principal prin fecale. Efectele adverse frecvente ale sunitinibului includ oboseală, diaree, decolorarea galbenă a pielii, anorexie, greaţă şi mucozită. Mielosupresie uşoară a fost raportată la pacienţii cu GIST, inclusiv neutropenie, limfopenie, trombocitopenie şi anemie. Au existat raportări de cardiotoxicitate, inclusiv scăderi ale fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng, care au apărut la 11% dintre pacienţi în timpul unui studiu GIST.

O COMPUŞI DIVERSE

TEMSIROLIMUS (CCI-779, TORISEL)

Temsirolimus (Fig. 10.27) este un derivat esterificat al rapamicinei şi într-o manieră similară se leagă iniţial de proteina FKBP-12(FK506-binding protein).159 Acest complex acţionează apoi pentru a inhiba ţinta mamiferelor a rapamicinei (mTOR), o serin-treonin kinaza care joacă un rol crucial în diviziunea celulară. Este oarecum unic în metoda sa de inhibare a kinazei, deoarece se leagă de fapt la un modulator alosteric al kinazei, mai degrabă decât să se lege doar de situsul de legare a ATP, ca majoritatea celorlalţi inhibitori ai kinazei. Legarea temsirolimusului inhibă activitatea de fosforilare a mTOR. După cum se arată în Tabelul 10.3, mTOR reglează calea Akt/PKB şi, prin urmare, un mod în care acţionează agentul este de a inhiba această cale. Un mecanism suplimentar implică capacitatea mTOR de a iniţia sinteza proteinelor independent de calea Akt/PKB. Blocarea mTOR are ca rezultat inhibarea sintezei proteinelor şi împiedică celula să treacă din faza G1 în faza S. Mai precis, mTOR este împiedicat să fosforileze proteina de legare 4E-1(4E-BP1) un factor de iniţiere şi proteina ribozomală S6 kinaza 40S (p70S6 kinaza), ambele fiind implicate în iniţierea sintezei proteinelor necesare ciclului celular. În plus, mTOR este implicat în controlul mai multor factori de creştere, cum ar fi VEGF, PDGF şi TGF, care sunt implicaţi în creşterea celulelor şi angiogeneza. Temsirolimus este disponibil sub formă de injecţie de 25 mg/ml pentru administrare IV în tratamentul RCC avansat. Agentul este metabolizat extensiv şi suferă o hidroliză rapidă a funcţiei esterice pentru a da rapamicina care îşi păstrează activitatea.160 Metabolismul suplimentar este mediat în primul rând de

CYP3A4 pentru a da mai mulţi metaboliţi hidroxilaţi şi demetilaţi care sunt inactivi. Agentul şi metaboliţii sunt eliminaţi în principal în fecale, cu timpi de înjumătăţire de 17 şi, respectiv, 55 de ore pentru temsirolimus şi, respectiv, rapamicină. Acest agent, precum rapamicina, posedă proprietăţi imunosupresoare şi există un risc crescut de infecţie. Cele mai grave efecte secundare sunt boala pulmonară interstiţială, perforarea intestinului şi insuficienţa renală acută, deşi acestea apar doar rar. Partea cea mai des întâlnită

efectele sunt erupţii cutanate, slăbiciune, mucozită, greaţă, edem şi anorexie.

BORTEZOMIB (VELCADE)

Proteazomii funcţionează în mod normal pentru a degrada proteinele care nu mai sunt necesare celulei. Astfel de proteine sunt în mod normal marcate prin adăugarea de ubiquitină, o proteină cu 76 de aminoacizi care este adăugată la grupul e-amino al resturilor de lizină de pe proteinele ţintă. Proteamele marcate sunt apoi hidrolizate de proteazomii mari în formă de butoi pentru a da peptide cu 7 până la 8 reziduuri care pot fi hidrolizate în continuare şi reutilizate de către celulă. Acest proces serveşte la reglarea nivelurilor de proteine din interiorul celulei, la eliminarea proteinelor defecte şi devine important în menţinerea transducţiei normale a semnalului. Inhibarea proteazomilor are ca rezultat acumularea de proteine ubiquitilate, care perturbă procesele de semnalizare celulară şi creşterea celulară (Fig. 10.28). Semnalizarea prin factorul de transcripţie NF-kB (factorul nuclear kB) pare a fi deosebit de sensibilă la bortezomib. NF-kB este asociat cu transcripţia genelor antiapoptotice şi proliferative, dar este sub controlul IkB (inhibitorul NF-kB). IkB poate fi el însuşi fosforilat de IKK (IkB kinaza), care marchează IkB pentru ubiquitilare şi distrugere, permiţând NF-kB să-şi medieze efectele antiapoptotice şi proliferative. În prezenţa inhibitorului competitiv bortezomib (IC50 = 0,6 nM), proteazomul 26S este inhibat şi IkB ubiquitilat este încă capabil să inhibe NF-kB, prevenind efectele acestuia.161

Agentul este utilizat în principal în tratarea mielomului multiplu, unde NF-kB este considerat a fi deosebit de important din cauza reglementării sale a VEGF şi a moleculelor de adeziune, care joacă un rol important în acest cancer. Agentul este, de asemenea, utilizat în tratarea limfomului non-Hodgkin.

Bortezomib este disponibil în flacoane de 10 ml care conţin 3,5 mg, care se administrează intravenos pentru tratamentul mielomului multiplu. Agentul conţine gruparea unică de acid boronic, care serveşte ca înlocuitor bioizosteric pentru o funcţionalitate aldehidă şi formează un complex tetraedric cu o grupare hidroxil treonină prezentă pe proteazom. Se ştia că mai multe aldehide sunt inhibitori de proteazomi, dar încorporarea lor a dus la racemizarea carbonului a. Acizii boronici nu au fost susceptibili la aceeaşi racemizare, iar stereochimia a fost păstrată in vivo dând o inhibare maximă. Agentul are un timp de înjumătăţire de 9 până la 15 ore, principalele enzime metabolizante fiind CYP3A4 şi CYP2C19.162 Metabolismul implică îndepărtarea oxidativă a borului din agent pentru a da două carbinolamine diastereomerice. Ambii metaboliţi sunt inactivi, funcţionalitatea acidului boronic

fiind necesar pentru legarea proteazomului. Eliminarea agentului nu a fost bine caracterizată.

Toxicităţile majore observate cu agentul sunt slăbiciune generalizată, greaţă, vărsături, diaree, neuropatie periferică, febră şi hipotensiune ortostatică. Mielosupresia apare, de asemenea, în mod normal ca trombocitopenie şi neutropenie.

vorinostat (suberoilanilid HIDROXAMIC

ACID, SAHA, ZOLINZA)

Histonele sunt proteine în jurul cărora ADN-ul este înfăşurat în procesul de împachetare a ADN-ului în nucleu. Ele au, de asemenea, un rol în reglarea transcripţiei genelor, iar aceasta este controlată de modificările covalente, acetilare, fosforilare şi metilare la care sunt supuşi. Modificările specifice prezente asupra histonelor sau codului histonelor au fost propuse pentru a determina care factori de transcripţie se asociază cu gene specifice şi au ca rezultat replicarea lor.163 Acetilarea are loc la grupul e-amino al lizinei şi este realizată de enzimele histon-acetiltransferazei, în timp ce deacetilarea este realizată de enzimele histon-deacetilază. Rezultatul inhibării histonei deacetilazei este hiperacetilarea resturilor de lizină ale proteinelor histonelor. Se crede că grupările e-amino încărcate pozitiv ale resturilor de lizină interacţionează cu coloana vertebrală fosfat încărcată negativ a ADN-ului. Odată ce a avut loc acetilarea, această interacţiune este împiedicată, iar legarea factorilor de transcripţie este favorizată. Prin urmare, inhibarea deacetilării de către vorinostat, un inhibitor al histonei deacetilazei (HDACis), are ca rezultat creşterea transcripţiei anumitor gene. În mod specific, acest lucru a fost asociat cu reglarea în sus a unei proteine de reglementare cunoscută sub numele de p21, care serveşte la inhibarea progresiei dincolo de faza G1 a ciclului celular. Alte gene şi proteinele lor sunt, de asemenea, efectuate de vorionostat, cum ar fi Hsp90 (proteina de şoc termic 90) şi BCL6.

Vorinostat se potriveşte farmacoforului de bază pentru HDACis (Fig. 10.29), care constă dintr-o regiune de capac hidrofobă conectată la o funcţionalitate de coordonare a zincului printr-un linker hidrofob.164 Funcţionalitatea acidului hidroxamic este capabilă de legarea bidendatului de zincul prezent în enzimă şi este un factor major în legarea globală a compusului. Compusul inhibă clasele HDAC1, 2, 3 şi 6 ale acestei enzime cu valori IC50 nanomolare (<86 nM).165

Figura 10.29 • Farmacofor pentru inhibitorii histon-deacetilazei.

Agentul se administrează pe cale orală şi este disponibil în capsule de 100 mg pentru tratamentul limfomului cutanat cu celule T. Biodisponibilitatea este de 43%, iar agentul este legat de proteinele plasmatice în proporţie de 71%. Metabolismul extins al agentului are loc pentru a da O-glucuronida funcţiei acidului hidroxamic şi acidul 4-anilino-4-oxobutanoic cu

implicarea minimă a izoenzimelor CYP. Metaboliții, ambii inactivi, sunt eliminați prin urină, iar medicamentul are un timp de înjumătățire prin eliminare de 2 ore. Cele mai frecvent raportate efecte adverse sunt oboseala, diareea și greața. Creșteri ale nivelurilor de glucoză și trigliceride sunt frecvent observate cu agentul. Agentul a fost asociat cu trombocitopenie, un risc crescut de coagulare care are ca rezultat embolie pulmonară și posibil prelungirea intervalului QTc.

TRIOXID DE ARSENIC (AS2O3, TRISENOX)

Trioxidul de arsen este disponibil în flacoane de 10 ml pentru administrare IV ca terapie de linia a doua în tratamentul leucemiei promielocitare acute (APL). Mecanismul agentului nu a fost bine caracterizat; cu toate acestea, studiile au indicat că agentul poate provoca degradarea unei proteine care blochează diferențierea mieloidei. Leucemia limfocitară acută este asociată cu o translocare în care gena leucemiei promielocitare (PML) este fuzionată cu gena receptorului acidului retinoic (RARa), iar proteina care rezultă din această rearanjare genetică previne diferențierea mieloidă.166 Trioxidul de arsen este capabil să degradeze această proteină și să permită celulelor să se diferențieze. Efectele suplimentare au inclus stimularea apoptozei prin scăderea activității Bcl-2 și stimularea enzimelor caspaze și p53. Angiogeneza este inhibată prin inhibarea VEGF la nivel proteic.167 Agentul este larg distribuit după administrarea IV; cu toate acestea, farmacocinetica agentului nu a fost bine caracterizată. Studiile de metabolizare au arătat că agentul suferă reducerea la arsenic trivalent, urmată de metilare pentru a da acizi monometilarsonic și dimetilarsinic, care sunt eliminați prin urină. Spre deosebire de majoritatea altor agenți antineoplazici, mielosupresia nu apare, de fapt, mulți pacienți (50%-60%) prezintă leucocitoză în care numărul de globule albe crește. Sindromul de diferențiere APL este observat la mulți pacienți (30%) și se prezintă sub formă de febră, dificultăți de respirație, creștere în greutate, infiltrate pulmonare și efuzii pleurale sau pericardice. Aceasta poate fi fatală și este de obicei tratată cu doze mari de dexametazonă la suspiciunea inițială. Prezentarea sindromului de diferențiere APL este identică pentru trioxidul de arsenic și acidul retinoic. Reacțiile adverse suplimentare includ oboseală, un interval QT prelungit, amețeli, hiperglicemie ușoară și greață și vărsături ușoare.

TRETINOIN (ACID ALL-TRANS-RETINOC, ATRA,

RETIN-A, VESANOID)

Tretinoina este disponibilă în capsule de 10 mg pentru administrare orală în tratamentul APL. Mecanismul de acțiune implică difuzia pasivă prin membrana celulară și apoi deplasarea către nucleu unde interacționează cu porțiunea receptorului acidului retinoic (RAR) a proteinei de fuziune PML-RARa. Legarea tretinoinei permite celulei să se diferențieze și, de asemenea, sa demonstrat că are ca rezultat distrugerea proteinei de fuziune PML-RARa. Rezistența la tretinoină este problematică și asociată cu o creștere a proteinelor celulare de legare a acidului retinoic (CRAPB) localizate în citosol. Complexarea cu tretinoină împiedică mișcarea în nucleu și poate prezenta medicamentul la enzimele metabolizante care îl inactivează. Mutația aminoacizilor a proteinei PML-RARa a fost, de

asemenea, stabilită ca mecanism de rezistenţă. Agentul este bine absorbit la administrarea orală şi se leagă foarte mult (95%) de proteine. Metabolismul are loc în ficat şi au fost identificaţi câţiva metaboliţi inactivi, inclusiv acid 13-cis-retinoic, 4-oxo cisretinoic, acid 4-oxo trans-retinoic şi glucuronida acidului 4-oxo trans-retinoic. Eliminarea are loc prin urină (63%) şi fecale (31%) cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 40 până la 120 de minute. Toxicitatea vitaminei A este observată la aproape toţi pacienţii şi se prezintă ca dureri de cap, febră, uscăciune a pielii, erupţii cutanate, mucozită şi edem periferic. Apare şi sindromul de diferenţiere APL, cum ar fi cel observat pentru trioxidul de arsen. Efectele cardiovasculare includ înroşirea feţei, hipotensiunea arterială, ICC, accidentul vascular cerebral şi infarctul miocardic au fost raportate, dar apar doar rar. Există, de asemenea, câteva efecte SNC şi GI care au fost asociate şi cu agentul.

BEXAROTEN (TARGRETIN)

Bexarotenul este disponibil în capsule de 75 mg pentru administrare orală în tratamentul limfomului cutanat cu celule T refractar. Agentul este disponibil şi sub formă de gel care poate fi utilizat local. Mecanismul de acţiune nu a fost pe deplin stabilit, dar se crede că implică legarea de receptorii retinoizi, ducând în cele din urmă la formarea de factori de transcripţie care promovează diferenţierea celulară şi reglează proliferarea celulară. stimulat din cauza scindării poli (ADP-Riboze) polimerazei, care este antiapoptotică. Expresia redusă a subtipurilor de receptori retinoizi RXRa şi RARa a fost, de asemenea, demonstrată pentru agent. Absorbţia este aproape completă după administrarea orală şi legarea de proteinele plasmatice este mare (<99%).170 Există un metabolism extins în ficat pentru a da 6- şi 7-hidroxi-bexaroten şi 6- şi 7-oxo-bexaroten, precum şi glucuronide ale acestor metaboliţi şi ale părintelui. Eliminarea are loc prin fecale, cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 7 ore. Efectele adverse includ hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipotiroidismul, mielosupresia, greaţa şi erupţia cutanată.

ASPARAGINAZĂ (L-ASPARAGINAZĂ, ELSPAR,

L-ASNASE, CRISTANASPASE)

Asparaginaza este disponibilă în flacoane de 10 ml pentru utilizare intramusculară şi IV în tratamentul leucemiei limfocitare acute. Celulele tumorale nu sunt capabile să sintetizeze asparagina şi, prin urmare, trebuie să utilizeze ceea ce este disponibil în mediul extracelular. Agentul acţionează prin hidrolizarea asparaginei extracelulare în aspartat şi amoniac. Celulele tumorale sunt apoi private de un nutrient necesar, iar sinteza proteinelor este inhibată, ducând la moartea celulelor. Agentul este specific pentru faza G1 a ciclului celular. Rezistenţa apare datorită dezvoltării capacităţii celulelor tumorale de a produce asparagin sintetaza care le permite să sintetizeze aminoacidul necesar. Producţia de anticorpi direcţionaţi către asparaginază poate fi stimulată şi de agent. Agentul rămâne în spaţiul extracelular după administrarea parentală şi se leagă de proteine în proporţie de 30%. Metabolismul agentului nu a fost bine caracterizat, iar timpul de înjumătăţire plasmatică depinde de formularea medicamentului. Agentul derivat din E. coli are un timp de înjumătăţire plasmatică de 40 până la 50 de ore, în timp ce timpul de înjumătăţire

plasmatică al polietilenglicol-asparaginazei este de 3 până la 5 zile. Efectele adverse includ reacţii de hipersensibilitate, febră, frisoane, greaţă, letargie, confuzie, halucinaţii şi posibil comă. Mielosupresia nu este observată în general. Un risc crescut de sângerare şi coagulare este observat la jumătate dintre pacienţii care iau medicamentul.

FOSFAT DE SODIU ESTRAMUSTIN (EM, EMCYT)

Estramustina ca fosfat este disponibilă în capsule de 140 mg pentru tratamentul cancerului de prostată. Deşi proiectat iniţial ca un agent de alchilare, s-a dovedit a fi lipsit de activitate de alchilare şi funcţionează ca un inhibitor al funcţiei microtubulilor prin legarea de proteinele asociate microtubulilor (MAP) şi, de asemenea, se leagă de tubulină într-un loc diferit de cel al alcaloizilor vinca, dar se crede că se suprapune parţial cu cel al agentului pacilataxel care devine rezistent la mecanismul major al pacilataxelului. eflux, deşi acesta nu este mediat de Pgp, aşa cum este cazul altor inhibitori de microtubuli, cum ar fi taxanii şi alcaloizii vinca. Prin urmare, agentul nu prezintă rezistenţă încrucişată cu aceşti agenţi. Ca inhibitor al microtubulilor, este specific ciclului celular care acţionează în faza M. Agentul este bine absorbit la administrarea orală, hidroliza fosfatului de solubilizare în apă începând să aibă loc în tractul gastro-intestinal. Metabolismul implică formarea estromustinei active, care rezultă din oxidarea alcoolului C17 pentru a da cetonă. Alţi metaboliţi inactivi rezultă din hidroliza carbamatului pentru a da estradiol şi estronă. Părinte şi metaboliţii sunt eliminaţi în principal în fecale, cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 20 de ore. Efectele adverse ale agentului sunt greaţa şi vărsăturile, care sunt în general uşoare, dar severitatea poate creşte la administrarea prelungită. De asemenea, apare frecvent ginecomastia şi poate fi observată şi diaree. Efectele mai puţin frecvent observate includ mielosupresia, erupţia cutanată şi anomaliile cardiovasculare, inclusiv ICC.

Există mai mulţi agenţi care manipulează sistemul endocrin pentru a inhiba creşterea celulelor şi sunt utilizaţi în tratarea cancerelor care sunt dependente de sistemul endocrin. În plus, există şi câţiva anticorpi monoclonali care au fost dezvoltaţi şi sunt utilizaţi în prezent în tratarea cancerului. Ambele grupuri de agenţi sunt discutate în altă parte în acest text.

Agentul prezentat este cel mai probabil să rezulte din care dintre aceşti agenţi?

metotrexat şi temozolomidă

temozolomidă şi streptozocină

streptozocină şi ciclofosfamidă

ciclofosfamidă şi metotrexat

5-fluorouracil şi streptozocină

Următorul agent este capabil să chelate fierul şi să genereze ROS. A fost asociat cu toxicitatea pulmonară, care este legată de nivelurile reduse ale unei enzime din ţesutul pulmonar care inactivează în mod normal compusul.

bleomicina

doxorubicină

mitoxantrona

procarbazină

Următorul agent este un inhibitor al unei enzime topoizomerazei şi se leagă atât de ADN, cât şi de enzima însăşi. A fost asociată cu producerea de cardiotoxicitate care poate progresa la CHF asociată cu producerea de ROS.

mitoxantrona

mecloretamina

daunorubicina

epirubicina

topotecan

Pentru agentul prezentat mai jos, care ar fi efectul administrării concomitente a unui inductor CYP şi a unui inhibitor al alcool-dehidrogenazei?

citotoxicitate crescută şi toxicitate vezică urinară

citotoxicitate crescută şi toxicitate scăzută a vezicii urinare

citotoxicitate scăzută şi toxicitate crescută a vezicii urinare

scaderea citotoxicitatii si scaderea toxicitatii vezicii urinare

REFERINȚE

Ries, LAG, et al.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2007

Weinberg, RA: The Biology of Cancer, Garland Science, 2007, capitolele 8 şi 9, pp. 209-356.

Ziegler, AM, şi colab.: Nature 372:773, 2002.

Topal, MD, and Fresco, JR: Nature 263:285, 1976.

Gilman, A. şi Phillips, FS: Science 103:409, 1946.

Kohn, S., şi colab.: J. Mol. Biol. 19:266, 1966.

Everett, RL, şi colab.: J. Chem. Soc. 2386, 1953.

Bergel, F. şi Stock, JA: J. Chem. Soc. 76:2409, 1954.

Dufor, M., şi colab.: Cancer Chemother. Pharmacol. 15:125, 1985.

Engle, TW, şi colab.: J. Med. Chim. 22:897, 1979.

Chen, CS, şi colab.: Mol. Pharmacol. 65:1278, 2004.

Huang, Z., şi colab.: Biochem. Pharmacol. 59:961, 2000.

Zhang, J., şi colab.: Curr. Drogul Ther. 1:55, 2006.

Chen, CS, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 33:1261, 2005.

Chang, TKH, şi colab.: J. Pharm. Exp. Acolo. 274:270, 1995.

McCann, JJ, şi colab.: Cancer Res. 31:1573, 1971

Teicher, BA, şi colab.: Cancer Res. 49: 4996, 1989.

van Maanen, MJ, et al.: Cancer Treat. Rev. 26:257, 2000.

Haddow, A. şi Timmis, GM: Lancet 1:207, 1953.

Iwamoto, T., et al.: Cancer Sci. 95:454, 2004.

Hassan, M., şi colab.: Eur. J. Clin. Farmacia. 36:525, 1989.

Rosenberg, B.: În Lippert, B. (ed.). Cisplatin: chimia şi biochimia unui medicament anticancer de top. Verlag Helvetica Chimica Acta: Zurich. Weinheim, Germania, Wiley-VCH, 1999, p. 3-27.

Eastman, A.: În Lippert, B. (ed.). Cisplatin: chimia şi biochimia unui medicament anticancer de top. Verlag Helvetica Chimica Acta: Zurich. Weinheim, Germania, Wiley-VCH, 1999, p. 111-134.

Eastman, A.: Biochemistry 25:3912, 1986.

Esposito, BP şi Najjar, R.: Coord. Chim. Rev. 232:137, 2002.

Nehme, A., şi colab.: Br. J. Cancer 79:1104, 1999.

Chaney, SG, şi colab.: Crit. Rev. Oncol. Hematol. 53:3, 2005.

Wheeler, GP: A Review on the Mechanism of Action of Nitrosoureas in Cancer Chemotherapy, 30, Sartorelli, Un simpozion sponsorizat de Division of Medicinal Chemistry la a 169-a reuniune a American Chemical Society, Philadelphia, PA aprilie 1975, pp. 87-114.

Gnewuch, CT, şi Sosnovsky, G.: Chem. Rev. 97:829, 1997.

Wheeler, GP şi Chumley, S.: J. Med. Chim. 10:259, 1967.

Wheeler, GP: Cancer Res. 35:2974. 1975.

Eisenbrand, G., şi colab.: Cancer Res. Clin. Oncol. 112:196, 1986.

Lemoine, A., şi colab.: Xenobiotica 21:775, 1991.

Potter, DW şi Reed DJ: Arch. Biochim. Biophys. 216:158, 1982

Zeller, P., şi colab.: Experientia 19:129, 1963.

Berneis, KM, şi colab.: Experientia 19:132, 1963.

Renschler, MF: Eur. J. Cancer 40:1934, 2004.

Wienkam, RJ şi Shiba, DA: Life Sci. 22:937, 1978

Dunn, DL, şi colab.: Cancer Res. 39:4555, 1979.

Tweedie, DJ şi colab.: Drug Metab. Dispos. 19:793, 1991.

Souliotis, YL, şi colab.: Cancer Res. 50:2759, 1990.

Wiestler, OD, şi colab.: J. Cancer Res. Clin. Oncol. 108:56, 1984.

Montgomery, JA: Tratamentul împotriva cancerului. Rep. 60:125, 1976.

Reid, JM, şi colab.: Clin. Cancer Res. 5:2192, 1999.

Clark, AS, şi colab.: J. Med. Chim. 38:1493, 1996.

Saunder, PP şi Shulz, GA: Biochem. Pharmacol. 19:911, 1970.

Kawahara, M., şi colab.: Jpn. J. Clin. Pharmacol. Acolo. 32:15, 2001.

Gibson, NW, şi colab.: Carcinogenisis 7:259, 1986.

Rutty, CJ, şi colab.: Br. J. Cancer 48:140, 1983.

Stevens, MFG, şi colab.: Cancer Res. 47:5846, 1987.

Lowe, PR, şi colab.: J. Med. Chim. 35:3377, 1992.

Ordentlich, P., şi colab.: J. Biol. Chim. 278:24791, 2003.

Malet-Martino, M. şi Martino, R.: Oncologist 7:288, 2002.

Carreras, CW şi Santi, DV: Annu. Rev. Biochim. 64:721, 1995.

Diasio, RB şi Johnson, MR: Clin. Cancer Res. 5:2672, 1999.

Porter, DJY, et al.: Biochem. Pharmacol. 50:1475, 1995.

Cunningham, D. şi James, RD: Eur. J. Cancer 37:826, 2001.

Engel, D., şi colab.: J. Med. Chim. 51:314, 2008.

Burris, HA, III, şi colab.: J. Clin. Oncol. 15: 2403, 1997.

Hitchings, GH şi Elion, GB: Acc. Chim. Res. 2:202, 1969.

Innocenti, F., et al.: Ther. Drug Monit. 22:375, 2000.

Dervieux, T., şi colab.: Leukemia 15:1706, 2001.

Aarbakke, J., şi colab.: Trends Pharmacol. Sci. 18:3, 1997.

Rowland, K., şi colab.: Xenobiotica 29:615, 1999.

Schiffer, CA, şi colab.: Biochem. 34:16279, 1995.

De Angelis, PM, şi colab.: Mol. Cancer, 5:20, 2006.

Champoux, JJ: Annu. Rev. Biochim. 70: 369, 2001.

Selman, A., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 44:602, 1958.

Hou, MH, şi colab.: Nucleic Acids Res. 30:4910, 2002.

Wadkins, RM, şi colab.: Biochimie. 37:11915, 1998.

Wadkins, RM, şi colab.: J. Mol. Biol. 262:53, 1996.

Minotti, G., şi colab.: Pharmacol. Rev. 56:185, 2004.

Inoue, A., şi colab.: Cancer Lett. 157:105, 2000.

Perego, P., şi colab.: Curr. Med. Chim. 8:31, 2001.

Christine, A., şi Frederick, CA, şi colab.: Biochemistry 29: 2538, 1990.

Taatjes, DJ, et al.: J. Med. Chim. 40:1276, 1997.

Gutierrez, PL: Front. Biosci. 5:629, 2000.

Clementi, ME, şi colab.: Anticancer Res. 23:2445, 2003.

Sacco, G., şi colab.: Br. J. Pharmacol. 139:641, 2003.

Brazzolotto, X., şi colab.: Biochim. Biophys. Acta 1593:209, 2003.

Hasinoff, BB, şi colab.: Curr. Med. Chim. 5:1, 1998.

Hasinoff, BB, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 50:953, 1995.

Seppo, W., şi colab.: Clin. Cancer Res. 6:3680, 2000.

Zee-Cheng, RK, şi colab.: J. Med. Chim. 21:291, 1978.

Panousis, C., et al.: Anticancer Drug Des. 10:593, 1995.

Fisher, GR şi Patterson, LH: Cancer Chemother. Pharmacol. 30:451, 1992.

Gabizon, A., şi colab.: J. Control. Eliberarea 53:275, 1998.

Weenen, H., şi colab.: Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 20:919, 1984.

Joachim Mian, J., et al.: Cancer Res. 51: 3427, 1991.

Stahelin, HF, şi von Wartburg, A.: Cancer Res. 51: 5, 1991.

Hande, KR: Eur. J. Cancer 34:1514, 1998.

Chen, GL, şi colab.: J. Biol. Chim. 259:13560, 1984.

Yang, L., şi colab.: Cancer Res. 45:5872, 1985.

Chow, KC, şi colab.: Mol. Pharmacol. 34:467, 1988.

Baldwin, EL şi Osheroff, N.: Curr. Med. Chim. Anticancer Agents 5:363, 2005.

Bromberg, KD, şi colab.: J. Biol. Chim. 278:7406, 2003.

Mans, DR, şi colab.: Br. J. Cancer 62:54, 1990.

Relling, MV, şi colab.: Mol. Pharmacol. 45:352, 1994.

Li, QY, şi colab.: Curr. Med. Chim. 13:2021, 2006.

Wall, ME, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 88:3888, 1966.

Burke, TG şi Mi, Z.: Anal. Biochim. 212:285, 1993.

Gottlieb, JA şi Luce, JK: Cancer Chemother. Rpt. 56:103, 1972.

Hsiang, YH, şi colab.: J. Biol.Chem. 260:14873, 1986.

Hecht, SM, şi colab.: J. Med. Chim. 34:98, 1991.

Negoro, S., şi colab.: J. Natl. Cancer Inst. 83:1164, 1991.

James, J. şi Champoux, JJ: Annu. Rev. Biochim. 70:369, 2001.

Watt, PM şi Hickson, ID: Biochem. J. 303:681, 1994.

Staker, BL: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 99:15387, 2002.

Staker, BL, şi colab.: J. Med. Chim. 48:2336, 2005.

Abigerges, D., şi colab.: J. Clin. Oncol. 13:210, 1995.

Yang, X., şi colab.: Curr. Med. Chim. 12:1343, 2005.

Rosing, H., şi colab.: Anticancer Drugs 9:587, 1998.

Umezawa, H., şi colab.: J. Antibiot. Ser. A 19:200, 1966.

Stubbe, J. şi Kozarich, JW: Chem. Rev. 87:107, 1987.

Sausville, EA, şi colab.: Biochemistry 17: 2746, 1978.

Giloni, L., şi colab.: J. Biol. Chim. 256:8608, 1981.

Zhao, C., şi colab.: J. Inorgan. Biochim. 91:259, 2002.

Wu, W., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 118:1281, 1996.

Argoudelis, Al A., şi colab.: J. Antibiot. 24:543, 1971.

Noble, RL, şi colab.: Ann. NY Acad. Sci. 76:882, 1958.

Mangeney, P., şi colab.: Tetrahedron 35:2175, 1979.

Pellegrini, F. şi Budman, DR: Cancer Invest. 23:264, 2005.

Jordan, MA: Curr. Med. Chim. Anticancer Agents 2:17, 2002.

Jordan, MA: Nat. Rev. Cancer 4:253, 2004.

Gigant, B., şi colab.: Nature 435:519, 2005.

Jordan, MA, şi colab.: Cancer Res. 51:2212, 1991.

Tucker, RW, şi colab.: Cancer Res. 37:4346, 1977.

Vacca, A., şi colab.: Blood 94:4143, 1999.

Lockhart, A., şi colab.: Mol. Acolo. 2:685, 2003.

Wani, MC, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 93:2325, 1971.

Dye, D. şi Watkins, J.: Br. Med. J. 280:1353, 1980.

Rao, S., şi colab.: J. Biol. Chim. 270:20235, 1995.

Jordan, MA, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 90:9552, 1993.

Blagosklonny, MV: Leukemia 15:869, 2001.

Bollag, DM, şi colab.: Cancer Res. 55:2325, 1995.

Giannakakou, P., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 97:2904, 1999.

Wakaki, S., şi colab.: Antibiot. Chemother. 8:228, 1958.

Webb, JS, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 84:3185, 1962.

Lin, AJ, şi colab.: Cancer Chemother. Rep. 4:23, 1974.

Borowy-Borowski, H., şi colab.: Biochemistry 29:2999, 1990.

Saurajyoti, B., şi colab.: Inter. J. Cancer 109:703, 2004.

Han, I. şi Kohn, H.: J. Org. Chim. 56:4648, 1991.

Cummings, J., şi colab.: Biochem. Farmacia. 56:405, 1998.

Weinberg, RA: The Biology of Cancer, Garland Science, 2007, capitolele 5 şi 6, pp. 119-207.

Rowley, JD: Nature 243:290, 1973.

deKlein, A., şi colab.: Nature 300:765, 1982.

Nagar, B., şi colab.: Cancer Res. 6:4236, 2002.

Druker, BJ, şi colab.: N. Engl. J. Med. 344:1038, 2001.

Talpaz, M., şi colab.: N. Engl. J. Med. 354:2531, 2006.

Dowell J., şi colab.: Nat. Rev. Drug Discov. 4:13, 2005.

Tedesco, KL, şi colab.: Curr. Trata. Opţiuni Oncol. 5:393, 2004

Scott Wilhelm, S., şi colab.: Nat. Rev. Disc de droguri. 5:835, 2006.

Wan, PT, şi colab.: Cell 116:855, 2004.

Force, T., şi colab.: Nature 7:335, 2007.

Ling, J., şi colab.: Drug Met. Dispos 34:420, 2006

Moy, B. şi Goss, PE: Oncologist 11:1047, 2006.

Konecny, GE, şi colab.: Cancer Res. 66:1630, 2006.

Polli, JW, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 36:695, 2008.

Hidalgo, M., şi colab.: Clin. Cancer Res. 12:5755, 2006

Cai, P., şi colab.: Drug Met. Dispos. 35:1554, 2007.

McCormack, T., şi colab.: J. Biol. Chim. 272:26103, 1997.

Pekol, T., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 33:771, 2005.

Brittain, H., şi colab.: Annu. Rev. Med. Chim. 42:337, 2007.

Jung, M., şi colab.: Bioorg. Med. Chim. Lett. 7:1655, 1997.

Miller, WH, şi colab.: Cancer Res. 62:3893, 2002.

Xiao, YF, şi colab.: World J. Gastroenterol. 12:5780, 2006.

Zhu, J., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 94:3978, 1997.

Zhang, C., şi colab.: Clin. Cancer Res. 8:1234, 2002.

Esteva, FJ, şi colab.: J. Clin. Oncol. 21:999, 2003.

Howell, SR, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 29:990, 2001.

Dahllof, B., şi colab.: Cancer Res. 53:4573, 1993.

LECTURĂ SELECTATĂ

Chu, E. şi DeVita, VT: Medicament pentru chimioterapie pentru cancer

Manual 2004, Sudburry, MA, Jones şi Bartlett, 2003.

Grochow, LB şi Ames, MM: Ghidul unui clinician pentru farmacocinetică şi farmacodinamică chimioterapie, Baltimore, MD, Williams şi Wilkins, 1998.

Holland, JF, et al.: Cancer Medicine 7. Londra, BC Decker Inc., 2006.

Weinberg, RA: Biologia cancerului. Garland Science, 2007.

CAPITOLUL 11

Agenţi pentru imagistica de diagnostic

JEFFREY J. CHRISTOFF

Imagistica medicală de diagnosticare cuprinde un grup de tehnici adesea utilizate în diagnosticarea şi tratamentul ulterior al bolii. Procedurile imagistice medicale sunt de obicei considerate evenimente cu risc scăzut în comparaţie cu vizualizarea chirurgicală directă şi oferă adesea informaţii sau metode de tratament care pur şi simplu nu sunt disponibile prin alte mijloace. Tehnicile de imagistică medicală folosesc radiaţia electromagnetică pentru a trece prin ţesut şi pentru a transmite informaţiile interne necesare pentru a crea o imagine a ţesutului sau a organului. Diferitele tipuri de tehnici de imagistică medicală diferă în ceea ce priveşte mijloacele fizice, metodele şi informaţiile pe care le pot furniza. Toate tehnicile pot furniza informaţii anatomice şi/sau funcţionale care sunt adesea afişate ca o imagine pentru interpretare de către un medic instruit să evalueze semnificaţia imaginii în contextul stării bolii.

Imagistica medicală a început odată cu descoperirea de către Roentgen a razelor X în 1895 şi de atunci a fost domeniul radiologiei diagnostice. În primele zile, specialitatea de radiologie folosea raze X pentru a produce imagini ale toracelui şi scheletului. În prezent, imagistica de diagnostic foloseşte trasori radioactivi în descompunere (medicina nucleară), radiaţii ionizante (raze X şi tomografie computerizată [CT]), unde radio (imagini prin rezonanţă magnetică [IRM]) şi unde sonore de înaltă frecvenţă (ultrasunete) pentru a produce imagini de diagnostic ale corpului. Astăzi, radiologii şi alţi medici pot folosi aceste tehnici imagistice pentru a facilita procedurile intervenţionale, cum ar fi biopsia de organ sau drenajul abcesului.

Procedurile de medicină nucleară utilizează trasori radioactivi (adică, radiofarmaceutice) şi detectoare de radiaţii specializate pentru a urmări aceşti compuşi pe măsură ce se distribuie în diferite organe sau ţesuturi. Celelalte modalităţi de imagistică, raze X, CT, RMN şi ultrasunete, folosesc adesea agenţi de contrast pentru a îmbunătăţi informaţiile obţinute despre organe sau sisteme de organe în timpul imagistică. Acest capitol este o discuţie despre chimia şi fizica agenţilor selectaţi utilizaţi în diferite proceduri de imagistică medicală.

O RADIOFARMACEUTICE

Radioactivitate şi Medicină Nucleară

Nucleele atomice sunt fie stabile, fie radioactive. Nucleele stabile au în general un raport proton-neutron aproape de 1:1. Pe măsură ce acest raport se abate semnificativ de la unitate, nucleele atomice devin instabile şi au o cantitate mai mare de energie nucleară internă. Astfel de nuclee instabile sunt radioactive şi obţin stabilitate prin emiterea de energie sub formă de particule şi/sau radiaţii electromagnetice care se propagă prin spaţiu sau materie. Nucleele radioactive selectate sunt prezente în natură, în timp ce multe alte nuclee radioactive sunt produse prin bombardarea nucleelor stabile cu particule de înaltă energie.

Radiaţia ionizantă este radiaţia care, atunci când interacţionează cu materia, poate provoca modificări ale structurii atomice sau nucleare. Primul tip de radiaţie ionizantă este radiaţia în particule, care include particule alfa (a), beta (fi~ sau ^+), protoni (p) şi neutroni (n). Radiaţia particulelor este energie sub formă de masă cu energie cinetică. La scara atomică, energia este de obicei măsurată în electroni volţi (eV). Prin definiţie, un electron volt este energia necesară pentru a accelera un electron printr-o diferenţă de potenţial de 1 V. Al doilea tip de radiaţie ionizantă se numeşte radiaţie electromagnetică. Radiaţia electromagnetică este o perturbare electrică şi magnetică care se propagă prin spaţiu cu viteza luminii.

Radiaţia electromagnetică nu este afectată nici de un câmp electric, nici de un câmp magnetic, deoarece nu are sarcină. Aceste proprietăţi sunt împărtăşite de undele radio (10 lo—10 6 eV), microunde (10 6—10 2 eV), infraroşu (10 2-1 eV), lumina vizibilă (1-2 eV), ultraviolete (2-100 eV), raze X (100-104 eV) şi raze gamma (y) (100-106 eV). Diferitele forme de radiaţie electromagnetică diferă prin frecvenţă şi, prin urmare, prin energie. Energia radiaţiei electromagnetice poate fi calculată în electroni volţi din următoarea ecuaţie:

$E = hv = hc / A$

unde h este constanta Planck (4,13 X 10 15 eV*sec), v este frecvenţa (hertz), c este viteza luminii (cm/sec) şi A este lungimea de undă (cm). Diferenţa dintre razele X şi razele y se bazează pe locul în care provin; Razele X provin din afara nucleului prin orbitalii electronilor, în timp ce razele y provin din nucleu prin transformări nucleare. Aceste raze X şi raze y extrem de energice au proprietăţi asemănătoare atât cu undele, cât şi cu particulele. Prin urmare, razele X şi razele Y sunt adesea denumite fotoni.

Radionuclizii sunt nuclei instabili care suferă procese numite dezintegrare. În multe cazuri, compoziţia nucleului se transformă dintr-un element în altul. Un nucleu poate suferi o singură transformare sau mai multe dezintegrari înainte de a ajunge în final la o configuraţie stabilă. Particulele nucleare, fie un proton, fie un neutron, se numesc nucleoni. O specie de atom cu un anumit număr de neutroni şi protoni în nucleu se numeşte nuclid. Nuclizii cu acelaşi număr de protoni şi un număr diferit de neutroni se numesc izotopi. Nuclizii cu acelaşi număr de neutroni şi un număr diferit de protoni se numesc izotoni.

Nuclizii cu aceeaşi masă atomică se numesc izobare. Nuclizii cu acelaşi număr de protoni şi masă atomică, dar cu două niveluri de energie, se numesc izomeri.

Nucleul atomic are niveluri de energie discrete. Într-un atom stabil, nivelul de energie se numeşte starea fundamentală (g). Un nucleu instabil, de înaltă energie sau un nucleu stabil care este excitat la un nivel mai înalt prin interacţiunea cu particulele de mare viteză poate emite această energie în exces prin degradarea la starea fundamentală. Dacă acest proces de dezintegrare este întârziat, starea excitată poate fi denumită stare metastabilă (m). În timpul dezintegrarii, energia este eliberată din nucleu. În funcţie de proprietăţile nuclidului, acest lucru se poate întâmpla prin simpla eliberare a energiei sub formă de raze y sau ejectarea unei particule energetice din nucleu cu sau fără emisie de raze y.

Nuclizii sunt caracterizaţi prin următoarea notaţie:

Az(valenţă) 131 -1

ZXN Exemplul 53 78

unde X este simbolul elementului chimic căruia îi aparţine nuclidul, A reprezintă masa atomică (numărul de neutroni plus numărul de protoni), iar Z reprezintă numărul atomic (numărul de protoni). Partea dreaptă a elementului este rezervată pentru starea de oxidare (valenţă), iar N reprezintă numărul de neutroni. În majoritatea referinţelor medicale, sunt utilizate diferite notaţii care indică elementul şi numărul de masă (de exemplu, 131I, I-131 sau iod-131).

Nuclidul de la începutul secvenţei de dezintegrare este denumit părinte. Nuclidul produs prin degradare este denumit fiică. Nucleii fiice pot fi stabili sau instabili. Există cinci tipuri de procese de dezintegrare radioactivă descrise mai jos, care se disting în funcţie de natura evenimentului de radiaţie primară. Un anumit nucleu radioactiv se poate descompune prin mai multe procese. Tipul de dezintegrare care are loc pentru un anumit izotop depinde în general de echilibrul de protoni şi neutroni din nucleu.

Emisia de pozitroni (j8+). Un proces alternativ de dezintegrare într-un nucleu bogat în protoni este conversia unui proton într-un neutron cu ejecţia ulterioară a unui pozitron energetic şi a unui neutrin. Pozitronii sunt consideraţi antimaterie şi există doar pentru perioade foarte scurte de timp. Pozitronul îşi pierde energia cinetică, prin interacţiunea cu atomii din jur. Pozitronul se combină în cele din urmă cu un electron liber de la unul dintre atomii din jur într-o interacţiune în care masele de rest ale ambelor particule sunt convertite în două raze y de 511 keV emise la aproximativ 180° una faţă de alta. Această combinaţie se numeşte radiaţie de anihilare. Acest proces caracteristic de dezintegrare este utilizat pentru tehnica de imagistică specializată numită tomografie cu emisie de pozitroni (PET).

p+ n + + v

+ e 2 y - raze (511 keV)

Exemplu: 18F 18O + p+ + 2 y - raze (511 keV)

Emisia Negatron (8_). Un nucleu bogat în neutroni se descompune prin conversia unui neutron într-un proton cu emisia ulterioară a unui negatron energetic şi a unui antineutrin (v, o particulă extrem de energetică, fără încărcare de masă extrem de mică) cu sau fără emisie de raze y.

n p+ + ft + n + y - rază

Exemplu: 99Mo 99mTc + + y — rază (740 keV)

Emisia de particule alfa (2He+2). Un nucleu greu, instabil, se poate degrada într-un nucleu fiu şi o particulă alfa constând din doi protoni şi doi neutroni, în esenţă echivalentul unui nucleu de heliu încărcat. Dacă particula are suficientă energie, poate scăpa din nucleu într-o stare de energie excitată cu/fără emisie de energie în exces sub formă de rază y.

Exemplu: 226Ra 222Rn + 4He+2 (4,59 MeV)

+ y - raza (187 keV)

Aceste procese de dezintegrare sunt evenimente aleatorii. Este imposibil de prezis când un atom individual al unui anumit radionuclid se va descompune spontan. În termeni cantitativi, totuşi, acest proces urmează cinetica de ordinul întâi. Legea dezintegrarii radioactive este numărul de atomi care se descompun pe unitatea de timp. Dezintegrarea radioactivă este proporţională cu numărul de atomi (N) prezenţi şi cu o constantă de descompunere (A) caracteristică radionuclidului respectiv.

= AN
dt

Pentru a obţine numărul de atomi în descompunere pentru o perioadă de timp măsurabilă, trebuie integrată ecuaţia diferenţială. Prin urmare, ecuaţia de bază pentru dezintegrarea radioactivă este exprimată după cum urmează în termeni de atomi:

Nt = Nu e Ă!

unde Nt (numărul de atomi la momentul t) şi N0 (numărul de atomi la momentul 0). Activitatea (A) a unui radionuclid este, de asemenea, exprimată ca număr de atomi care se dezintegrează pe unitatea de timp (A = NN). Cu înlocuirea lui A/A în ecuaţia de mai sus pentru N şi simplificând rezultatul,

At = Ao e ' unde At este activitatea la momentul t, A0 este activitatea iniţială şi A este constanta de dezintegrare.

Dezintegrarea unui radionuclid este exprimată în mod obişnuit ca timp de înjumătăţire fizică, timpul în care jumătate din atomi se descompun. Matematic, aceasta este exprimată ca

ln 2
t1/2 - A

unde t1/2 este timpul de înjumătăţire fizică şi A este constanta de dezintegrare. Înlocuirea în ecuaţia anterioară pentru constanta de dezintegrare, A, oferă

At = A0 e dn 2)t/t1/2

care se simplifica la

At = Ao(0,5)t/t1/2

unde At este activitatea la momentul t, A0 este activitatea iniţială, t este intervalul de timp scurs şi t1/2 este timpul de înjumătăţire fizică al radionuclidului de interes. Această ecuaţie este frecvent utilizată direct sau indirect în operaţiunile zilnice ale unei farmacii nucleare sau ale departamentului de medicină nucleară.

Activitatea (A) a radionuclizilor poate fi exprimată în următoarele trei moduri: (a) în dezintegrari pe unitate de timp (de obicei dezintegrari pe secundă [dps] sau dezintegrari pe minut [dpm]), (b) în curii (Ci) şi (c) în becquerel (Bq; 1 Bq = 1 dps). Un curie este definit ca cantitatea oricărui radionuclid care se descompune cu o rată de 3,7 X 1010 dps, un număr care aproximează îndeaproape numărul calculat istoric de dps în 1 g de radiu pur. Mai recent, Sistemul Internaţional de Unităţi (SI) a adoptat becquerelul ca unitate oficială de radioactivitate. Curie este încă utilizat în mod tradiţional în practica clinică, iar factorul de conversie relevant de reţinut este următorul:

1 milicurie (mCi) = 37 megaquerel (MBq)

Urmează un exemplu de calcul de rutină a dezintegrarii radioactive:

O probă de iodură de sodiu (123I) este calibrată de producător la 200 ^Ci pe 14 mai la 12 pm CST Care este activitatea rămasă pe 15 mai la 3 pm EST? T1/2 al 123I este de 13,2 ore. (Notă: calculele timpului scurs trebuie să indice, de asemenea, variaţii ale fusurilor orare survenite în timpul transportului).

(t1/2 = 13,2 ore)

A = (200 MCi) (0,5)<26/13-2)

A = <200 MCi) (0,255)

A = 51,1 MCi

Producţia de radionuclizi

Radionuclizii utilizaţi în medicina nucleară sunt produşi artificial. Acest lucru se realizează atunci când particulele mici încărcate sau neîncărcate bombardează nucleele atomice şi iniţiază un proces de schimbare nucleară. Producerea artificială a unui radionuclid necesită

pregătirea nucleelor țintă (părinte), iradierea țintei și separarea chimică a radionuclidului fiu produs din reacția nucleară. Radionuclidul fiu este transformat în forma radiofarmaceutică dorită. Sunt efectuate teste de asigurare a calității ale calităților fizice, chimice și farmaceutice (adică, sterilitatea și apirogenitatea) produsului final. Sistemele utilizate pentru producerea practică de radionuclizi sunt un reactor nuclear, un ciclotron sau un generator de radioizotopi.

Notația scurtă de fizică nucleară a reacției de transformare nucleară artificială este următoarea:

112Cd(p,2n)111In

unde Cd-112 este nucleele țintă stabile, un proton (p) este particula care bombardează, doi neutroni (2n) sunt emiși din nucleu în timpul transformării și In-111 este radionuclidul fiică produs.

Introducerea generatoarelor de radionuclizi în medicina nucleară a apărut din necesitatea de a administra doze mai mari de radionuclid cu timp de înjumătățire scurt pentru a obține imagini de calitate superioară. Principiul general al generatorului de radionuclizi este că un părinte cu viață lungă este legat de un material adsorbant într-o coloană de schimb de ioni cromatografic și fiica este eluată din coloană cu ceva solvent sau gaz. Atunci când se iau în considerare potențialele perechi radioactive părinte și fiică, pot fi imaginate două scenarii, în funcție de magnitudinea diferenței în perioadele de înjumătățire dintre părintele cu viață lungă și fiica cu viață scurtă. Dacă nuclidul părinte are un timp de înjumătățire suficient mai lung decât nuclidul fiu (de 10 ori până la 100 de ori), o stare de echilibru tranzitoriu este în cele din urmă atinsă atunci când nuclidul fiu este produs de la părinte în aceeași rată cu care se descompune. În situația în care timpul de înjumătățire al părintelui este mult mai lung decât cel al fiicei (> 1.000 de ori), se ajunge la o stare de echilibru secular atunci când nuclidul fiică este produs de la părinte în aceeași rată cu care se descompune părintele.

Există multe sisteme generatoare posibile părinte-fiică pentru uz clinic, dar există doar unul de rutină în medicina nucleară, sistemul molibden-99/tehneţiu-99m. Tot molibdenul-99 în prezent este obținut ca produs de fisiune al uraniului-235 din reactoare nucleare.

235U(n, fisiune)236U 99Mo + alți radionuclizi

Tehnicile de radiochimie anorganică separă molibdenul-99 de ceilalți radionuclizi. Molibdenul-99 (t1/2 = 66 ore) se dezintegrează prin emisia de negatron la tehneţiu-99m (t1/2 = 6 ore), care se dezintegrează prin IT la tehneţiu-99 prin emiterea unei raze y (140 keV). Molibdatul anionic (99MoO4 2) este încărcat pe o coloană de alumină (Fig. 11.1). Ionii de molibdat se adsorb ferm pe alumină, iar coloana generatorului este autoclavată pentru a steriliza sistemul. Apoi, restul generatorului este asamblat în condiții aseptice în forma sa finală într-un recipient ecranat cu plumb. Fiecare generator este eluat cu soluție salină normală sterilă (clorură de sodiu 0,9%). Coloana de alumină este o coloană de schimb ionic anorganic în care ionii de clorură (Cl) schimbă ioni de pertechnetat (99mTcO4), dar nu ioni de molibdat (MoO4 2). Eluatul coloanei conține pertechnetat de sodiu precum și clorură de

sodiu. Eficienţa de eluţie a generatoarelor contemporane de molibden-99/tehneţiu-99m este de aproximativ 80% până la 90% per eluţie.

Metoda pentru calcularea cât de mult ion fiică prezent pe coloană la un moment dat este complexă, deoarece trebuie să ia în considerare ratele de descompunere a nuclizilor părinte şi fii, nuclidul fiu din abundenţă produs de la părinte, precum şi orice nuclid fiu prezent iniţial sau rămas pe coloană după eluţia anterioară.

(Fig. 11.2). În cazul lui Mo-99 (t1/2 = 66 ore), doar 86% dintre atomi se descompun la Tc-99m (t1/2 = 6 ore). Eficienţa de eluare tipică a generatoarelor disponibile comercial este de aproximativ 80% până la 90%. Ecuaţia pentru activitatea teoretică a nuclidului fiu prezent în orice moment (t) după o eluţie anterioară este următoarea:

Ad = (A0,)Xd[(e-Apt - e-kdt)/(\d - Ap)] + Aode-kdt unde A0p este activitatea părintelui la momentul eluţiei anterioare, A0d este activitatea fiicei la momentul eluţiei anterioare, Ap şi Ad sunt constantele lor de dezintegrare respective şi t este timpul de la ultima eluţie a generatorului. Sistemul generator poate fi eluat de mai multe ori în fiecare zi pentru a obţine radioactivitate colectivă, deoarece Tc-99m este produs în mod constant prin dezintegrarea Mo-99. Intervalul de timp de la ultima eluţie va determina cantitatea maximă de Tc-99m disponibilă pentru eluare. Aproximativ 40% din Tc-99m maxim este disponibil după 6 ore, în timp ce activitatea maximă Tc-99m este atinsă în 23 de ore.1

Efectele biologice ale radiaţiilor

Absorbţia radiaţiilor ionizante de către celulele vii produce întotdeauna efecte potenţial dăunătoare organismului iradiat. Un aspect nedorit al utilizării medicale a radiaţiilor este că un număr mic de atomi din ţesuturile corpului vor avea electroni îndepărtaţi ca urmare a fotonilor. Radiaţia care face acest lucru se numeşte radiaţii ionizante şi este potenţial dăunătoare ţesuturilor corpului. Prin urmare, în utilizarea radiaţiilor ionizante, ca şi în utilizarea altor agenţi farmaceutici, riscurile trebuie echilibrate cu beneficiile medicale oferite pacientului.

Cantitatea de energie de radiaţie absorbită de ţesut se numeşte doză de radiaţie absorbită şi este specificată în rads sau miliradi. O doză de 1 rad implică 100 de ergi de energie absorbită per gram de ţesut. Unitatea de expunere pentru raze X şi radiaţii y în aer, roentgen, este utilizată pentru a specifica nivelurile de radiaţie din mediu. Un roentgen este cantitatea de radiaţie care produce 1 unitate electrostatică (ESU) de încărcare a fiecărei semne la 0,001293 g de aer la temperatură şi presiune standard (STP). SI a adoptat gri (Gy) pentru a înlocui radul (1 Gy = 100 rads). Din nou, unitatea mai tradiţională este încă folosită în medicina clinică. În cazul radiaţiilor electromagnetice, cum ar fi razele X sau razele y, roentgen şi rad sunt echivalente.

Figura 11.2 • Curba timp-activitate a unui sistem generator de molibden-99/tehneţiu-99m care demonstrează creşterea în interior a tehneţiului-99m şi eluţia ulterioară.

(Retipărit cu permisiunea lui Bushberg, JT, et al.: The Essential Physics of Medical Imaging, a doua ed. Philadelphia: Lippincott Williams şi Wilkins, 2002.)

Diferenţa majoră dintre radiaţia electromagnetică (raze X sau raze y) şi radiaţia în particule (6+ şi

a particulelor) constă în capacitatea razelor electromagnetice de a pătrunde în materie. În timp ce particulele călătoresc doar câţiva milimetri înainte de a-şi consuma toată energia, razele X şi razele y îşi distribuie energia mai difuz şi pot călători prin câţiva centimetri de ţesut.

Emiţătorii de particule furnizează doze de radiaţii foarte localizate către moleculele biologice. Daunele rezultă din absorbţia directă a acestei energii de radiaţie. Acest lucru este cunoscut sub numele de efectul direct al daunelor radiaţiilor. Doza de radiaţie a emiţătorilor de particule este în general utilă din punct de vedere clinic pentru uz terapeutic, cu beneficii limitate pentru utilizare în diagnostic.

Razele X şi razele Y furnizează doze mai uniforme într-un mod mai puţin concentrat în volumul iradiat de ţesut. Daunele sunt produse indirect prin formarea de radicali liberi (atomi sau molecule cu un electron nepereche). Efectul indirect al deteriorării radiaţiilor implică, în general, radicalii liberi aposi ca intermediari în transferul energiei radiaţiilor către moleculele biologice.

Toate sistemele biologice conţin apă ca cea mai abundentă moleculă (—80%). Radioliza apei este cel mai probabil eveniment în iniţierea daunelor biologice de la razele X şi razele y de diagnosticare. Absorbţia energiei de către o moleculă de apă are ca rezultat ejecţia unui electron cu formarea unui ion de radical liber (H2O'+). Ionul radical liber se disociază pentru a produce un ion de hidrogen (H+) şi un radical liber hidroxil (HO'). Radicalii liberi hidroxil se combină pentru a forma peroxid de hidrogen (H2O2), care este un agent oxidant. În plus, se pot forma radicali liberi de hidrogen (H'), care se pot combina cu oxigenul (O2) şi formează un radical liber hidroperoxi (HO2). Aceşti intermediari radicali liberi sunt foarte reactivi chimic şi pot ataca şi modifica legăturile chimice.

Singura moleculă „ţintă" semnificativă pentru deteriorarea biologică este ADN-ul. Tipurile de deteriorare a ADN-ului includ ruperea unui lanţ simplu şi dublu, precum şi reticulare intermoleculară sau intramoleculară a ADN-ului dublu catenar. Cu efectul direct al radiaţiilor, deteriorarea face imposibilă replicarea celulelor. Are loc moartea celulelor. Pentru efectul indirect al radiaţiilor, dacă daunele nu sunt letale, ci modifică secvenţa sau structura genetică, apar mutaţii care pot duce la cancer sau la naşterea descendenţilor afectaţi genetic. Unele efecte ale radiaţiilor se pot dezvolta în câteva ore; altele pot dura ani să devină vizibile. În consecinţă, efectele radiaţiilor ionizante asupra fiinţelor umane pot fi clasificate ca somatice (care afectează persoana iradiată) sau genetice (care afectează descendenţa).

Doza de radiaţii poate fi doar estimată, iar „măsurarea" acesteia se numeşte dozimetrie de radiaţii. În cazul expunerii la raze X, majoritatea „dozelor" de radiaţii din literatură sunt

descrise ca expunerea de intrare (în roentgens pe minut) la pacient. În procedurile de diagnosticare de medicină nucleară, pacienţii sunt iradiaţi cu radiofarmaceutice localizate în anumite organe sau distribuite în corpul lor. Deoarece radionuclizii sunt prelevaţi intern, există multe variabile, iar doza de radiaţie absorbită (rad) la pacienţii individuali nu poate fi măsurată. Poate fi estimat doar prin calcul. În circumstanţe normale, niciun lucrător cu radiaţii sau pacient care face obiectul unei investigaţii de diagnostic prin proceduri radiofarmaceutice sau radiografice nu ar trebui să sufere vreodată de vreo vătămare acută sau pe termen lung. Dozele tipice de radiaţii la pacienţi de la radiofarmaceutice sunt similare sau mai mici decât cele de la procedurile radiografice.

Radiofarmaceutice

Ştiinţa medicală oferă un cadru sau paradigmă în care să înţelegem boala şi să menţinem sănătatea. Medicina nucleară este ramura ştiinţei medicale care contribuie la medicină prin utilizarea metodei radiotracer pentru diagnostic şi utilizarea radioactivităţii in vivo pentru terapie.

Medicina nucleară implică în general administrarea de compuşi marcaţi radioactiv pentru a urmări un proces biologic. Acest proces poate fi mecanic (golirea gastrică, fluxul sanguin, mişcarea peretelui cardiac) sau o varietate de alte funcţii fiziologice. În conceptul de „radiotrasor" este implicaţia că agentul administrat nu va perturba aspectele funcţionale ale procesului pe care doriţi să îl examinaţi. În medicina nucleară, acest concept este folosit pentru a urmări procesele fiziologice in vivo şi apoi a le compara cu imagini sau niveluri normale cunoscute. Aceste imagini sunt interpretate în contextul fiziopatologiei relevante pentru a permite diagnosticarea bolii. Informaţiile obţinute din imaginile de diagnostic pot fi folosite şi pentru a urmări pacientul pentru ameliorarea după tratament. În practica clinică, medicina nucleară foloseşte şi metode de diagnostic in vitro (radioimunotest), precum şi terapie radiofarmaceutică in vivo.

Cea mai comună aplicaţie a medicinei nucleare este imaginea distribuţiei radiofarmaceuticelor în ţesuturi specifice sau sisteme de organe cu o cameră de scintilaţie (furie) în scopuri de diagnostic. În mod fundamental, aceste instrumente sau camere permit detectarea şi localizarea in vivo a radiotrasorilor. Scopul camerei gamma este de a înregistra locaţia şi intensitatea radiaţiei în câmpul imagistic (Fig. 11.3).

Radiaţia sub formă de fotoni gamma (ocazional raze X) intră iniţial în cameră prin colimator, care de obicei este o foaie de plumb cu mai multe găuri mici, realizate cu precizie. Colimatorul acoperă cristalul detectorului. Scopul colimatorului este de a reduce radiaţia împrăştiată şi de a creşte rezoluţia generală a sistemului. Fotonii care nu sunt blocaţi de colimator intră apoi într-un cristal mare de iodură de sodiu (cu o cantitate mică de taliu) care absoarbe razele y. Energia absorbită în cristal este emisă ca fulger de lumină (numită scintilaţie), care este proporţională cu

Figura 11.3 • Pacientul fiind fotografiat cu o cameră de scintilaţie (furie). (Retipărit cu permisiunea lui Bushberg, JT, et al.: The Essential Physics of Medical Imaging, a doua ed. Philadelphia: Lippincott Williams şi Wilkins, 2002.)

energia razei y. Cuplate la spatele cristalului de NaI(Tl) sunt tuburi fotomultiplicatoare (PM) care convertesc fulgerele luminoase în impulsuri electrice proporţionale cu cantitatea de lumină. Pentru a localiza sursa originală a fotonului (şi a crea o imagine), un computer atribuie coordonate spaţiale xy diferitelor raze y care provin de la pacient şi stochează aceste informaţii într-o matrice. După colectarea datelor, imaginea este convertită într-un semnal pentru afişare pe un monitor video. Imaginile obţinute cu camera de scintilaţie se numesc scintigrame, scintigrafii sau scanări.

Studiile imagistice de medicină nucleară implică generarea de imagini care reprezintă starea funcţională a diferitelor organe din organism. Atunci când sunt interfaţate cu sisteme informatice, pot fi obţinute informaţii privind parametrii fiziologici dinamici, cum ar fi perfuzia organelor, metabolismul, excreţia şi prezenţa sau absenţa obstrucţiei. Imaginile pot fi focalizate pe o porţiune a corpului sau o imagine a întregului corp poate fi obţinută prin mişcarea camerei din cap până în picioare.

Imaginile în secţiune transversală ale organelor pot fi obţinute prin rotirea unui detector de cameră cu scintilaţie sensibil la poziţie în jurul pacientului. Acest tip de procedură se numeşte tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT), care este omologul scanărilor CT sau tomografie axială computerizată (CAT) în radiologia diagnostică. Majoritatea sistemelor SPECT (Fig. 11.4) folosesc unul până la trei detectoare de scintilaţie care se rotesc în jurul pacientului.

Figura 11.4 • Diagrama schematică a unui sistem de camere cu scintilaţie cu triplu detector rotativ pentru tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT).

Figura 11.5 • Diagrama schematică a unui sistem de imagistică PET cu detectoare multiple de scintilaţie care localizează dezintegrarea pozitronilor prin detectarea coincidenţă a fotonilor de anihilare.

SPECT este utilizat în mod obişnuit la imagistica creierului sau inimii pentru a demonstra distribuţia tridimensională a radioactivităţii în aceste organe.

O modalitate mai nouă de imagistică utilizează mai multe capete detectoare pentru a imagini radiofarmaceutice care emit pozitroni prin PET (Fig. 11.5). Fizica asociată cu radiaţia de anihilare permite camerelor PET să utilizeze circuite coincidente pentru a

facilita achiziţia de imagini de înaltă rezoluţie pentru cei doi fotoni emişi la aproximativ 180 de grade de fiecare în timpul dezintegrarii pozitronilor. Când perechea de fotoni este detectată de doi detectoare, se ştie că un eveniment de dezintegrare a avut loc de-a lungul unei linii drepte între aceşti detectoare. Modelele computerizate vor calcula o imagine tridimensională a setului de date ulterior pentru a pregăti imagini PET ale zonei de interes. Deşi diferiţi nuclizi emiţători de pozitroni pot fi ataşaţi covalent la numeroase molecule importante din punct de vedere biologic pentru dezvoltarea radiofarmaceuticelor PET, 18F-fluorodeoxiglucoza (18F-FDG) este, de departe, agentul PET clinic major.

Incidenţa reacţiilor adverse la radiofarmaceutice este foarte scăzută. Cele mai multe evenimente adverse sunt reacţii alergice şi apar în câteva minute de la injectarea intravenoasă. În cazul anticorpilor murini marcaţi radioactiv, o reacţie anafilactică poate apărea în rare ocazii.

Radiochimia fluorului

Radioizotopul util din punct de vedere clinic al fluorului pentru imagistica organelor este fluorul-18. Fluorul-18 este produs într-un ciclotron conform reacţiei nucleare 18O(p,n)18F. Fluorul-18 (t1/2 = 110 min) se descompune predominant prin emisia de pozitroni la oxigen-18 cu emisii de raze y de 511 keV (194%). Fluorul-18 poate fi ataşat la mai multe molecule active fiziologic şi, cu puterea mare a legăturii CF, pare a fi o etichetă foarte utilă pentru radiofarmaceutice.2 Producţia de radiotrasor implică căi sintetice relativ complicate, iar prepararea compuşilor cu activitate specifică ridicată prezintă multe probleme. Timpul scurt de înjumătăţire al fluorului-18 face necesară finalizarea rapidă a procedurii de sinteză şi purificare.

FLORINĂ RADIOFARMACEUTICE

2-fluor-2-deoxi-D-glucoză (18F). Singurul produs radiofarmaceutic F-18 disponibil în prezent este fluorul 18F-FDG, a cărui structură este prezentată pe pagina următoare. Sinteza 18F-FDG prin deplasarea nucleofilă a unui derivat de triflat de manoză protejat, hidroliza grupărilor protectoare şi purificarea prin extracţie în fază solidă este metoda tipică de producţie.3 Cascada sintetică şi purificarea ulterioară sunt realizate în mod obişnuit în aproximativ 50 de minute cu un sintetizator automat.4,5.

Rata glicolitică ridicată a multor neoplasme în comparaţie cu cea a ţesuturilor înconjurătoare facilitează imagistica tumorală cu acest analog de glucoză. Atât glucoza, cât şi 18F-FDG sunt transportate în celulă şi fosforilate; cu toate acestea, 18F-FDG nu este catabolizat ca sursă de energie şi nici nu este degradat în mod eficient de glucozo-6-fosfatază. Astfel, ţesuturile active energetic acumulează 18F-FDG. Datorită distribuţiei anatomice pe scară largă a metastazelor, o tehnică de imagistică a întregului corp care utilizează un radiofarmaceutic specific tumorii, cum ar fi 18F-FDG, este foarte utilă pentru detectarea şi cartografierea tumorii pentru a evalua extinderea şi activitatea metabolică relativă a bolii.

18F-FDG poate fi utilizat şi pentru diagnosticarea imagistică a viabilităţii miocardice şi în evaluarea tulburărilor convulsive.6

Radiochimia galiului

Singurul radioizotop de galiu care este utilizat în prezent este galiu-67, care este produs într-un ciclotron prin bombardarea cu protoni a unei ţinte de metal zinc conform reacţiei nucleare 68Zn(p,2n)67Ga. Galiul-67 (t1/2 = 78,2 ore) se descompune prin EC la zinc-67 stabil cu emisii principale de raze y de 93 keV (38%), 185 keV (24%) şi 300 keV (16%). Radiotrasorul este izolat prin dizolvarea ţintei în acid clorhidric urmată de extracţia cu eter izopropilic a galiului-67 din zinc şi alte impurităţi. Galiul-67 este extras înapoi din eterul izopropilic în acid clorhidric 0,2 M, evaporat până la uscare şi dizolvat în acid clorhidric 0,05 M steril, apirogen.7 Galiul este un element amfoter care acţionează ca un metal la pH scăzut, dar formează hidroxizi insolubili atunci când pH-ul creşte peste agenţii chela în absenţă. La pH ridicat, hidroxidul de galiu acţionează ca un nemetal şi se dizolvă în amoniac pentru a forma galaţi. Galiul formează compuşi cu stări de oxidare +1, +2 şi +3; totuşi, numai starea Ga+3 este stabilă în soluţii apoase.

RADIOFARMACEUTICE GALIU

Citrat de galiu (67Ga). Complexul de galiu (III)-citrat este format prin adăugarea cantităţii necesare de citrat de sodiu (0,15 M) la clorură de galiu (III) şi ajustarea pH-ului la 4,5 până la 8,0 cu hidroxid de sodiu. Studii recente au propus un complex galiu:citrat 1:2.8,9

Pacientul primeşte o injecţie intravenoasă de 5 până la 10 mCi (185-370 MBq) de citrat de galiu (67Ga), iar imaginile întregului corp sunt apoi obţinute la 24, 48 şi 72 de ore după injectare. Galiul se localizează în locurile de inflamaţie sau infecţie, precum şi în diferite tumori. Este utilizat în practica clinică în stadializarea şi evaluarea recidivelor limfoamelor. Galiul se localizează în mod normal în ficat şi splină, oase, nazofaringe, glandele lacrimale şi ţesutul mamar. Există, de asemenea, unele secreţii în intestin; în consecinţă, pacientul poate avea nevoie de un laxativ şi/sau clisme pentru a evacua radioactivitatea enterică înainte de imaginea de 48 de ore. Pe măsură ce au fost dezvoltaţi radiotrasori mai specifici, localizarea normală nespecifică a radioactivităţii galiului a limitat utilizarea sa clinică.

Radiochimia Indiului

Cel mai frecvent utilizat radioizotop al indiului este indiu-111, care este produs într-un ciclotron prin bombardarea cu protoni a unei ţinte de cadmiu în conformitate cu reacţia nucleară 112Cd(p,2n)111In. Indiul-111 (t1/2 = 67,3 ore) se descompune prin EC la cadmiu-111 stabil cu emisii principale de raze y de 171 keV (91%) şi 245 keV (94%). Radiotrasorul este izolat prin dizolvare în acid clorhidric pentru a forma clorură de indiu (111 In). În soluţie apoasă, au fost descrise stări de valenţă inferioare ale indiului, dar acestea sunt instabile şi sunt oxidate rapid la starea trivalentă. În soluţie acidă, complecşii de indiu hexaaqua [In(H2O)6]+3 sunt stabili la pH scăzut, dar sunt hidrolizaţi (peste pH 3,5) pentru a forma un precipitat de hidroxid de indiu In(OH)3,5 Indiul este stabilizat în soluţie peste

pH 3,5 dacă este complexat cu un agent de chelare slab, cum ar fi agenţii de chelatizare de sodiu (citratul de sodiu şi hidroquinină) puternici. sau acid dietilentriamin pentaacetic (DTPA). Anticorpii şi peptidele monoclonali sunt radiomarcaţi cu indiu prin utilizarea unor compuşi numiţi agenţi de chelare bifuncţionali. Agenţii de chelare bifuncţionali sunt molecule care pot fi atașate la anticorp sau peptidă, precum şi la radionuclid.

INDIUM RADIOFARMACEUTICE

Indiu (111 in) Capromab (ProstaScint). Capromab pendetida este un anticorp monoclonal murin de imunoglobulină G (IgG) conjugat cu chelatorul-linker, clorhidrat de glicil-tirosil-(acid M-dietilentriamin pentaacetic)-lizină (Gly-Tyr-Lys-DTPA-HCl). Acest anticorp conjugat este direcţionat împotriva glicoproteinei exprimate pe epiteliul de prostată, antigenul de membrană specific prostatei. Este indicat în evaluarea pacienţilor nou diagnosticaţi cu cancer de prostată dovedit prin biopsie, care prezintă un risc crescut de limfa pelvină.

metastaze ganglionare, precum şi pacienţii postprostatectomie cu un antigen specific prostatic (PSA) în creştere, cărora există o suspiciune clinică ridicată de boală metastatică.

Trusa utilizată pentru prepararea acestui radiotrasor conţine capromab pendetidă, tampon de acetat de sodiu şi un filtru de 0,22-^m. O porţiune de tampon de acetat de sodiu este adăugată într-un flacon de clorură de indiu (In-111) pentru a stabiliza marcajul radioactiv sub forma unui complex de acetat de indiu (In-111) pentru reacţia ulterioară cu anticorpul conjugat. Complexul de acetat de indiu tamponat (In-111) este adăugat la pendetida de capromab şi lăsat să se incubeze timp de 30 de minute la temperatura camerei. După ce incubarea este completă, tamponul de acetat de sodiu rămas este adăugat la amestecul de pendetidă capromab (In-111). Doza pacientului este extrasă într-o seringă care a fost prevăzută cu filtru de 0,22-^m. Produsul etichetat trebuie utilizat în 8 ore de la preparare. Este prezentată o schemă reprezentând anticorpul IgG bifuncţional modificat.

Pacientul primeşte o injecţie intravenoasă de 5 mCi (185 MBq). Deoarece radiotrasorul se acumulează atât în vezică, cât şi în intestin, pregătirea pacientului include un laxativ catartic cu o noapte înainte de imagistică, o clismă cu 1 oră înainte de imagistică şi este posibil ca pacientul să fie cateterizat. Imaginile pelvisului sunt luate la 30 de minute după injectare pentru a evalua distribuţia bazinului de sânge, iar imaginile pe întregul corp sau spot, precum şi imaginile specifice pelvine/abdomenului sunt obţinute între 72 şi 120 de ore după administrare.

Clorura de indiu (111 in). Clorura de indiu (III) este o soluţie sterilă, incoloră, care este izolată din producţia de indiu-111 radiomarcat din cadmiu-112 prin dizolvare în soluţie de acid clorhidric (0,05 M) şi are un pH de 1,4. Este folosit în principal pentru radiomarcarea produselor farmaceutice, cum ar fi anticorpii monoclonali şi peptidele care sunt utilizate pentru imagistica cancerului.

Indiu (111 in) Oxichinolină. Indiu (111In) oxichinolina (indiu [111In] oxina) se formează prin adăugarea cantităţii necesare de sulfat de 8-hidroxichinolină la clorură

de indiu (III) (111In). Alte ingrediente includ polisorbat 80 ca stabilizator şi tampon HEPES pentru a ajusta intervalul de pH la 6,5 la 7,5. Este prezentată structura indiului (111In) oxichinolinei.10

Acest radiochimic este indicat pentru prepararea leucocitelor radiomarcate specifice pacientului pentru a evalua prezenţa sau absenţa unei infecţii suspectate care nu poate fi confirmată prin alte modalităţi de imagistică. Se prelevează aproximativ 50 ml din sângele unui pacient. Sângele va fi procesat pentru a separa leucocitele de plasmă şi alte componente celulare. Leucocitele vor fi incubate cu indiu (111 In) oxichinolină timp de 20 de minute, spălate cu soluţie salină, resuspendate în propria plasmă a pacientului şi reinfuzate pacientului în decurs de 5 ore de la extragerea iniţială de sânge. Scopul în prepararea leucocitelor este de a obţine 200 până la 500 ^Ci de activitate în celulele marcate. Imaginile sunt achiziţionate la 2 până la 48 de ore după reinjectarea celulelor radiomarcate, permiţând celulelor să se localizeze la locul suspectat de infecţie.

Indiu (111 in) Oxichinolină

Indiu (111 In) Pentetat. Pentetat de indiu (111 In) se formează prin adăugarea cantităţii necesare de pentetat de calciu sau de sodiu (DTPA) la clorura de indiu (111 In) şi ajustarea pH-ului la 7 până la 8 cu hidroxid de sodiu şi/sau acid clorhidric. O structură propusă de 111In-DTPA este prezentată pe pagina următoare.11,12

Acest trasor este indicat pentru utilizare în cisternografie. Pacientul este supus unei puncţie lombară în condiţii sterile şi primeşte o injecţie intratecală de 0,5 mCi (18,5 MBq) de pentetat de indiu (111In), care se distribuie în lichidul cefalorahidian (LCR). Imaginile iniţiale sunt obţinute pentru a asigura o bună injecţie intratecală. Imaginile canalului spinal şi ale spaţiilor LCR ale creierului sunt obţinute intermitent pentru a evalua fluxul sau scurgerea LCR din spaţiul normal de LCR.

O altă utilizare a 111In-DTPA este în studiile de golire gastrică cu izotop dublu. După un post de 6 ore, pacientul ingerează o masă solidă de fulgi de ovăz sau omletă amestecată cu 1 mCi (37 MBq) de coloid 99mTc-sulf împreună cu o masă lichidă de apă amestecată cu 0,5 mCi (18,5 MBq) de 111In-DTPA. Stomacul pacientului este fotografiat la 5 minute după masă ca imagine gastrică iniţială utilizând setările adecvate ale camerei pentru a detecta fiecare izotop separat. Imagistica continuă la fiecare 5 până la 15 minute până când activitatea înregistrată este redusă la jumătate din activitatea gastrică iniţială. Valorile normale sunt 50 până la 80 de minute pentru mesele solide şi 10 până la 15 minute pentru mesele lichide4; totuşi aceste valori pot varia în funcţie de mărimea şi compoziţia mesei.5

Indiu (111 In) Pentetat

Pentetreotidă de indiu (111 inci) (OctreoScan). Pentetreotida este un hormon peptidic modificat care constă dintr-un agent chelator bifuncţional, DTPA, legat de octreotidă, un analog cu acţiune prelungită a hormonului endogen somatostatina. Somatostatina este un hormon peptidic cu 14 aminoacizi care se leagă de receptorul de somatostatina. Aceşti receptori au fost găsiţi pe multe celule de origine neuroendocrină şi sunt exprimaţi în număr mare pe aproape toate tumorile de această origine. Medicamentul este indicat în imagistica tumorilor neuroendocrine primare şi metastatice care poartă receptori de somatostatina.

Trusa utilizată pentru prepararea acestui radiotrasor conţine pentetreotidă, o soluţie de clorură de indiu (111 In)/clorură ferică şi un ac de transfer. Adăugarea de clorură ferică şi utilizarea acului de transfer sunt necesare pentru a creşte randamentul de etichetare. Soluţia marcată radioactiv este adăugată în flaconul de pentetreotidă şi incubată la temperatura camerei timp de 30 de minute. Produsul etichetat trebuie utilizat în 6 ore de la preparare. Este prezentată structura radiofarmaceutică marcată, pentetreotida de indiu (111In).13

Pacientul primeşte o injecţie intravenoasă de 3 până la 6 mCi (111-222 MBq) de pentetreotidă de indiu (111In) în funcţie de tipul de cameră imagistică care va fi utilizată pentru obţinerea imaginilor. Imaginile întregului corp sunt obţinute la 4 până la 48 de ore după injectare pentru a localiza tumora primară şi locurile metastazelor.

D-Phe-Cys—Phe

D-Trp

Lys

Indiu (In-111) Pentetreotidă

Radiochimia iodului

Iodul este în grupa VIIB cu ceilalţi halogeni (fluor, clor, brom şi astatin). În soluţie apoasă, compuşii de iod sunt cunoscuţi cu cel puţin cinci stări de oxidare diferite; cu toate acestea, în medicina nucleară, stările de oxidare -1 şi +1 sunt cele mai semnificative. Starea de oxidare -1 reprezentată ca iodură de sodiu (NaI) este importantă pentru studiile tiroidiene şi, atunci când este obţinută într-o soluţie fără reductor (fără tiosulfat de sodiu), este o materie primă pentru radiomarcarea radiofarmaceuticelor iodate. Metodele obişnuite pentru introducerea iodului radioactiv în compuşii organici sunt reacţiile de schimb de izotopi, substituţia electrofilă a hidrogenului în sistemele aromatice activate, substituţia nucleofilă şi adăugarea la duble legături.14 Substituţia electrofilă pe lanţurile laterale de tirozină este folosită în mod obişnuit pentru marcarea proteinelor. cloramină-T (N-clor-p-toluen sulfonamidă) de sodiu, (b) oxidarea enzimatică a (lactoperoxidază) şi (c) Iodo-Gen (1,3,4,6-tetraclora-3a-6a-difenilglicoluril).

Radioizotopii utili ai iodului pentru imagistica organelor sunt iodul-123 şi iodul-131. Iodul-123 este produs într-un ciclotron prin bombardarea unei ţinte xenon-124 cu un proton conform secvenţei 124Xe (p,2n)123Cs^123Xe^123I. Iodul-123 este izolat sub formă de iodură. Cesiu-123 (t1/2 = 5,9 min) se descompune prin EC la xenon-123 (t1/2 = 2,1 ore), care se descompune la iod-123. Iodul-123 (t1/2 = 13,3 ore) se descompune prin EC la teluriu-123, cu o emisie principală de raze y de 159 keV (83%), ceea ce îl face radioizotopul ideal al iodului pentru imagistica organelor datorită eficienţei crescute de detecţie şi a sarcinii reduse de radiaţii pentru pacient. Principalul dezavantaj al I-123 este nevoia de livrare zilnică de la furnizorii comerciali din cauza timpului său scurt de înjumătăţire.

Iodul-131 este obţinut dintr-un reactor prin producerea de teluriu-131. Este pregătit prin bombardament nuclear de 235 131 131 130 131 131

U(n,nssion) le^ I sau ie(n,y) le^ I. I-131 este izolat sub formă de iodură. Telurul-131 (t1/2 = 25 minute) se descompune prin emisia de ft la iod-131. Iodul-131 (t1/2 = 8,04 zile) se descompune prin emisia de ft la xenon-131 stabil, cu cinci emisii semnificative de raze y variind de la 80 la 723 keV. Raza Y majoră de 364 keV (82%) asigură o bună penetrare tisulară pentru imagistica organelor. Proprietăţile I-131 sunt fie de dorit, fie nedorite, în funcţie de perspectiva cuiva. Doza mare de radiaţie din particulele /I poate fi nedorită când este utilizată în scopuri de diagnostic, dar foarte de dorit pentru utilizare terapeutică. Timpul lung de înjumătăţire oferă suficient timp pentru sintezele de radiomarcare, dar poate fi problematic în ceea ce priveşte eliminarea deşeurilor. În cele din urmă, imaginile de calitate slabă sunt obţinute de camerele gamma actuale, deoarece razele y de înaltă energie nu sunt înregistrate eficient de detector.

PRODUSE FARMACEUTICE DE IOD

Iodură de sodiu (123I). Indicaţiile majore pentru imagistica tiroidiană cu iodură de sodiu (123I) sunt pentru evaluarea funcţiei tiroidiene (captarea) şi/sau morfologiei (imagistica). Pacientul ţine post înainte de a primi o doză orală de 0,1 până la 0,4 mCi (3,7-14,8 MBq) de iodură de sodiu (123I) de obicei într-o formă de dozare încapsulată. Se obţin imagini ale tiroidei şi zonei înconjurătoare la 4 până la 6 ore după ingestie.

Iodură de sodiu (131I). Utilizarea pentru diagnosticare a iodurii de sodiu (131I) cu doze de microcurie pentru evaluarea funcţiei şi/sau morfologiei tiroidei nu mai este preferată din cauza dozei mai mari de radiaţii asociate cu degradarea particulelor din acest izotop. Dozele de la 1 la 10 mCi (37-370 MBq) sunt utilizate pentru imagistica întregului corp pentru a detecta cancerul tiroidian metastatic şi/sau ţesutul tiroidian rezidual după tiroidectomie. Imaginile întregului corp sunt obţinute 48 până la 72 de ore mai târziu.

Utilizarea terapeutică a iodurii de sodiu (131I) apare în hipertiroidism sau tipuri diferenţiate de cancer tiroidian. Un pacient cu hipertiroidism va primi o doză orală de 5 până la 10 mCi (185-370 MBq) de iodură de sodiu (131I). Doza ar putea fi mai mare pentru pacienţii cu guşă nodulară toxică sau alte situaţii speciale. Dozele de tratament pentru

carcinomul tiroidian diferenţiat cu sau fără metastaze variază de la 30 la 200 mCi (1.110-7.400 MBq). La şapte zile după doza terapeutică, se efectuează o scanare a întregului corp în efortul de a detecta metastazele care nu se observă pe imaginile de diagnostic preterapie. Medicamentele cu hormoni tiroidieni vor fi întrerupte cu câteva săptămâni înainte de radioterapie, iar nivelurile hormonului de stimulare a tiroidei (TSH) trebuie evaluate pentru a asigura absorbţia maximă a radiotrasorului pentru terapie.15

Iod (131I) Tositumomab (Bexxar). Tositumomab este un anticorp monoclonal IgG murin îndreptat împotriva antigenului CD20 găsit pe suprafaţa limfocitelor B normale şi maligne. Tositumomab cu iod (131I) este un derivat radioiodat al anticorpului indicat pentru tratamentul pacienţilor cu limfom non-Hodgkin recidivat sau refractar care exprimă antigenul CD20. Este prezentată o schemă reprezentând un anticorp IgG marcat cu I-131 legat covalent. Numărul exact şi poziţia I-131 legat covalent nu sunt descrise.

Regimul de tratament se desfăşoară în două etape discrete: etapele dozimetrice (distribuţia diagnostică) şi etapele terapeutice. Fiecare pas constă dintr-o perfuzie secvenţială de Tositumomab nemarcat urmată de tositumomab cu iod (131I). Pacientul este premedicat cu un agent de protecţie tiroidian (fie iodură de potasiu, fie soluţie de Lugol) timp de cel puţin 24 de ore şi, de asemenea, va primi acetaminofen şi difenhidramină cu puţin timp înainte de începerea perfuziilor. Etapa dozimetrică administrează 450 mg tositumomab nemarcat urmat de 5 mCi (185 MBq) de iod (131I) tositumomab.

Pacientul este fotografiat de trei ori în următoarele 7 zile pentru a evalua biodistribuţia anticorpului radiomarcat. Imagistica are loc în decurs de 1 oră după perfuzia cu anticorpi marcaţi radioactiv, la 2 până la 4 zile după perfuzie şi, de asemenea, la 6 până la 7 zile după perfuzie. Dacă biodistribuţia dozei dozimetrice este modificată, nu se va mai administra niciun medicament. Dacă biodistribuţia dozei dozimetrice este cea aşteptată, doza terapeutică poate fi administrată la 7 până la 14 zile după perfuzia dozimetrică.

Doza terapeutică se calculează pe baza evaluării biodistribuţiei pacientului şi eliminării perfuziei dozimetrice precum şi a numărului de trombocite al pacientului. Studiile clinice au raportat doze terapeutice calculate de 450 mg tositumomab nemarcat, urmate de 50 până la 200 mCi (1300-5900 MBq) de iod (131I) tositumomab. Agenţii de protecţie tiroidiană se administrează zilnic până la 2 săptămâni de la ultima doză de iod radioactiv.16

Radiochimia tehneţiului

Cel mai frecvent utilizat radioizotop al tehneţiului este tehneţiul-99m, care este produs de degradarea molibdenului-99 într-un generator de molibden-99/tehneţiu-99m. Tehneţiul-99m (t1/2 = 6 ore) se descompune prin IT la tehneţiu-99 (t1/2 = 2,1 X 105 ani) cu emisii principale de raze y de 140 keV (100%). Radiotrasorul este colectat ca ioni de pertechnetat

(99mTcO4) din generator prin eluare din coloana de alumină cu soluţie salină normală sterilă (clorură de sodiu 0,9%). Impurităţile radioactive cu durată lungă de viaţă, cum ar fi ionii de molibdat (99MoO4) care coeluează din coloana generatorului cu ioni de pertechnetat (99mTcO4), teoretic pot scurta timpul de expirare recomandat de producător pentru fiecare eluţie, deoarece Comisia de Reglementare Nucleară (NRC) şi Farmacopeea Statelor Unite (USP) limitează până la nu mai mult de 99 molybendum. 99Mo per 1 mCi de 99mTc în preparat.5 În practica clinică, descoperirea molybendum-99 este o apariţie rară.

Tehneţiul, este un metal în stare de tranziţie şi este singurul element „artificial" cu un număr atomic mai mic decât uraniul. Nu există izotopi stabili în natură. Toţi izotopii cunoscuţi ai tehneţiului sunt radioactivi şi, ca atare, au împiedicat studiul chimiei tehneţiului. Cu toate acestea, cantităţi de miligrame de Tc-99 (un emiţător slab; t1/2 = 2,1 X 105 ani) sunt acum disponibile pentru caracterizarea complexelor de tehneţiu. Tehneţiul poate exista în opt stări de oxidare, de la -1 la +7. Starea +7 (""TcO.,) şi +4 (99mTcO2 sau tehneţiu-99m hidrolizat-redus) sunt cele mai stabile forme.4

Chimia tehneţiului este similară cu cea a reniului şi este dominată de formarea de compuşi prin legarea între metalul cu deficit de electroni şi grupările electronegative, care sunt capabile să doneze perechi de electroni. Câteva exemple ale acestor grupări electronegative includ amine, acizi carboxilici, hidroxili, izonitrili, oxime, fosfaţi, fosfine şi sulfhidrili. Diferite stări de oxidare (de exemplu, +1, +3, +5, etc.) sunt preparate în prezenţa agentului reducător şi stabilizate prin complexare cu liganzi disponibili.

Produsele radiofarmaceutice Tc-99m sunt de departe cei mai des utilizaţi radiotrasori în practica diagnostică de zi cu zi în medicina nucleară. Aproape toate produsele radiofarmaceutice cu tehneţiu sunt complexe metal-donatori de electroni. Compuşii care conţin două sau mai multe grupări donatoare de electroni şi se leagă la un metal sunt numiţi agenţi chelatori. Ca ion pertechnetat (99mTcO4), tehneţiul nu va forma complecşi metal-donator. Cu toate acestea, ionul pertechnetat poate fi redus printr-o sare stanoasă sau alte metode la o stare de oxidare care se va complexa cu diverşi liganzi monodentaţi, bidentati sau polidentati. Cel mai frecvent agent reducător utilizat în practica clinică este ionul stanos.

Produsele radiofarmaceutice cu tehneţiu-99m sunt preparate prin combinarea pertechnetatului de sodiu (Na99mTcO4) cu componente neradioactive într-un flacon de reacţie steril. Substanţele chimice primare din flacon sunt agentul de complexare (ligand) şi un agent reducător de sare stanoasă (clorură stanoasă, fluorură stanoasă sau tartrat stanos). Starea de oxidare a tehneţiului în diferite complexe, precum şi structura chimică reală a multor produse radiofarmaceutice nu a fost încă caracterizată. Mai multe recenzii ale chimiei tehneţiului sunt disponibile pentru studii ulterioare.17-20

După prepararea produsului radiofarmaceutic, trebuie efectuate teste pentru puritatea radiochimică pentru a se asigura că radiotrasorul este în forma radiochimică corectă. Metodele analitice de control al calităţii includ cromatografia pe hârtie şi în strat subţire, cromatografia pe coloană şi extracţia cu solvent. Probabil, impurităţile radiochimice includ pertechnetat de sodiu nereacţionat (Na99mTcO4), coloidul de tehneţiu redus hidrolizat

(99mTcO2), coloidul de tehneţiu-staniu şi, eventual, complexe radiochimice diferite de cel aşteptat (de exemplu, 99mTc-monodentat mai degrabă decât 99mTc-biden etc.). Flacoanele sterile care conţin sarea stanoasă şi ligand sunt liofilizate sub atmosferă sterilă de gaz inert (adică azot sau argon). Ligandul din flaconul de reacţie determină structura chimică finală a complexului 99mTc- şi soarta biologică după injectarea intravenoasă a radiofarmaceuticului.

tiroida, diverticulul Meckel (ţesutul stomacal din intestin), glandele salivare şi pentru a detecta procesele care perturbă bariera hemato-encefalică (de exemplu, tumori, abcese, accidente vasculare cerebrale).

La fel ca iodura, pertehnetatul este prins de tiroida. Cu toate acestea, pertechnetatul nu poate fi utilizat pentru a prepara hormonul tiroidian. Pacientul primește o injecție intravenoasă de 5 până la 10 mCi (185-370 MBq) de pertechnetat Tc-99m, iar imaginile tiroidiene sunt obţinute la 20 până la 30 de minute după injectare. Doza obişnuită pentru alte proceduri imagistice, cum ar fi diverticulul Meckel şi imagistica glandelor salivare, este, de asemenea, de 5 până la 10 mCi (185-370 MBq), în timp ce 20 mCi (740 MBq) este utilizat pentru imagistica barierei hemato-encefalice.

Pertechnetat de sodiu (99mTc)

Tehneţiu (99mTc) Bicisat (Neurolit). Bicisatul de tehneţiu (99mTc) este un complex neutru, lipofil, care traversează bariera hemato-encefalică şi este reţinut selectiv în creier.

Trusa folosită pentru prepararea produsului conţine două flacoane. Flaconul „A” conţine ligand, staniu şi alte componente care trebuie protejate de lumină, în timp ce flaconul „B” conţine o soluţie tampon. Produsul radiofarmaceutic este preparat prin adăugarea de pertechnetat de sodiu (99mTc) la flaconul „B” protejat care conţine tamponul. Flaconul A care conţine bicisat liofilizat, EDTA, manitol şi clorură stanoasă este reconstituit cu 3 ml de soluţie salină normală (0,9% NaCl). În 30 de secunde, 1 mL de soluţie salină din flaconul A este transferat în flaconul B şi lăsat să se incubeze la temperatura camerei timp de 30 de minute. Produsul etichetat trebuie utilizat în 6 ore de la preparare. Structura complexului de tehneţiu este [N,N'-etilen-di-L-cisteinato(3-)]oxo [99mTc]esterul dietilic de tehneţiu(V).21

După injectarea intravenoasă a 20 mCi (740 MBq) de Tc-99m bicisat, aproximativ 5% din doza injectată este localizată în celulele creierului la 5 minute după injectare. Hidroliza esterului captează radiotracerul în creier. Acest radiotrasor este indicat pentru evaluarea accidentului vascular cerebral, dar este folosit off-label pentru a evalua clinic diverse tulburări ale creierului, în special perfuzia cerebrală („moartea creierului”).

RADIOFARMACEUTICE TEHNETIU

Pertechnetat de sodiu (99mTc). Pertehnetatul de sodiu (99mTc) este o soluție sterilă, incoloră, în soluție salină normală (0,9% NaCl), obținută prin eluarea generatorului steril de Mo-99/Tc-99m. Utilizarea majoră a pertechnetatului de sodiu (99mTc) este prepararea diferitelor produse radiofarmaceutice cu tehneţiu-99m, fie într-o farmacie nucleară, fie într-un departament de medicină nucleară. Prepararea la faţa locului a globulelor roşii radiomarcate (RBC) necesită disponibilitatea pertechnetatului de sodiu, deoarece celulele radiomarcate trebuie reinfuzate pacientului în 30 de minute de la preparare.

Ionul pertechnetat (99mTcO4-), care are o rază ionică şi o sarcină similară ionului de iodură (I-) şi este concentrat în tiroida, glandele salivare, rinichi, stomac şi plexul coroid din creier. Poate fi utilizat într-o soluție diluată din eluția generatorului Mo-99/Tc-99m pentru a vizualiza imaginea

Tehneţiu (99mTc) Bicisat

Tehneţiu (99mTc) Disofenină (Hepatolit). Tehneţiul (99mTc) disofenina este un complex 2:1 de ligand:metal care este eliminat rapid prin sistemul hepatobiliar. Eliminarea din sânge este întârziată de nivelurile ridicate ale bilirubinei. Indicaţia clinică principală pentru acest produs este posibila colecistită acută. În colecistita acută, există

obstrucţia ductului cistic care duce la vezica biliară. Vezica biliară nu este vizualizată deoarece radiotrasorul nu poate intra în ea. Alte afecţiuni clinice care pot fi diagnosticate prin imagini biliare sunt obstrucţia obişnuită a căilor biliare, scurgerea biliară după intervenţie chirurgicală, atrezia biliară şi un chist coledoc.

Produsul este preparat prin adăugarea de pertechnetat de sodiu (99mTc) la flaconul protejat care conţine disofenină şi clorură stanoasă. Preparatul este lăsat să se incubeze timp de 4 minute. Produsul trebuie utilizat în 6 ore de la preparare. Este prezentată

structura complexului de tehneţiu.22,23 Agenţii hepatobiliari sunt denumiţi în mod obişnuit agenţi HIDA sau acizi aminodiacetici hepatobiliari.

Pacientul aflat a jeun primeşte o injecţie intravenoasă de 5 mCi (185 MBq), care este preluată de hepatocitele din ficat prin transport anionic activ. Pacienţii cu niveluri de bilirubină mai mari de 5 mg/dL necesită o doză de 8 mCi (296 MBq). Apoi radiofarmaceutic este excretat în bilă, prin canalicul biliar, în căile biliare, cu acumulare în vezica biliară şi în final excreţie prin canalul biliar comun în intestinul subţire. Pacientul normal prezintă o acumulare precoce a radiofarmaceuticului în ficat şi vezica biliară.

Tehneţiu (99mTc) Exametazimă (Ceretec). Tehneţiul (99mTc) exametazima5 este un amestec de enantiomeri lipofili instabili care traversează rapid bariera hemato-encefalică şi este prins în ţesuturi. Mecanismul de captare propus pentru localizare include reducerea prin glutation. Un proces similar de difuzie şi captare are loc cu limfocitele autologe in vitro.

Exametazima este cunoscută şi ca hexametilpropilenamină oximă sau HMPAO. Complexul radiomarcat este indicat pentru perfuzia cerebrală în accident vascular cerebral, dar este cel mai frecvent utilizat pentru radiomarcarea leucocitelor autologe ca adjuvant în localizarea infecţiei intra-abdominale şi a bolii inflamatorii intestinale.

Fiecare trusă include mai multe componente: (a) flacoane de reacţie care conţin un amestec de exametazimă, clorură stanoasă şi clorură de sodiu; (b) flacoane cu 1% albastru de metilen; (c) flacoane cu tampon fosfat în NaCI 0,9%; şi (d) filtre de seringă de 0,45-^m. Pregătirea produsului depinde de utilizarea prevăzută.

Pentru utilizare ca agent de perfuzie cerebrală, trusa poate fi preparată cu sau fără stabilizator. Perioada de valabilitate este de 4 ore cu stabilizator, dar de numai 30 de minute fără stabilizator. Stabilizatorul se prepară prin injectarea a 0,5 ml de albastru de metilen 1% în flaconul cu tampon fosfat. Se adaugă eluţie proaspătă de pertechnetat de sodiu (99mTc) (<2 ore) la flaconul protejat care conţine exametazimă. Flaconul este agitat uşor timp de 10 secunde şi utilizat imediat deoarece acest complex nestabilizat are o perioadă de valabilitate de aproximativ 30 de minute. Pentru stabilizare, se adaugă 2 ml de amestec de albastru de metilen/tampon de fosfat în flaconul de examentazimă reconstituit în 2 minute de la reconstituirea fiolei de examentazimă cu tehneţiu (99mTc). Deoarece produsul stabilizat este albastru închis, se utilizează un filtru de seringă pentru a preveni administrarea accidentală a particulelor. Produsul nestabilizat trebuie inspectat vizual pentru un aspect clar, incolor înainte de administrare. Pacientul primeşte o doză intravenoasă de 10 până la 20 mCi (370-740 MBq). Imagistica dinamică începe imediat după injectare timp de până la 10 minute. Imagistica statică poate fi efectuată de la 15 minute la 6 ore după injectare.

Pentru radiomarcarea leucocitelor autologe, se prelevează aproximativ 50 mL din sângele unui pacient. Sângele va fi procesat pentru a separa leucocitele de

plasmă şi alte componente celulare. Se adaugă eluţie proaspătă de pertechnetat de sodiu (99mTc) (<2 ore) la flaconul protejat care conţine exametazimă. Flaconul se agită uşor timp de 10 secunde şi se foloseşte imediat. Leucocitele vor fi incubate cu tehneţiu (99mTc) exametazimă timp de 15 minute, spălate cu soluţie salină, resuspendate în plasma proprie a pacientului şi reinfuzate pacientului cât mai curând posibil. Scopul în prepararea leucocitelor este de a obţine 7 până la 25 mCi de activitate în celulele marcate. Imaginile sunt achiziţionate la 2 până la 4 ore după reinjectarea celulelor radiomarcate, permiţând celulelor să se localizeze la locul suspectat de infecţie.

Tehneţiu (99mTc) Albumină macroagregată. Albumina macroagregată de techneţiu (99mTc) (99mTc-MAA) este o suspensie albă sterilă de agregate de albumină umană formată prin denaturarea albuminei umane la 80°C timp de 30 de minute la pH 5 (punctul izoelectric al albuminei).4 Mărimea particulelor şi numărul de particule pot fi estimate cu ajutorul unei grile hemocitometrice. Compoziţia particulelor din suspensie trebuie să fie între 10 şi 100 ^m, fără particule mai mari de 150 ^m. Practicile comerciale de fabricaţie oferă o gamă consecventă pentru numărul de particule per flacon, precum şi o gamă consecventă de dimensiune a particulelor. Această utilizare primară a acestui agent este pentru imagistica microcirculaţiei pulmonare pentru a evalua potenţialele embolii pulmonare. O altă indicaţie mult mai puţin frecventă este evaluarea permeabilităţii şuntului peritoneovenos (LeVeen).

În general, trusa este pregătită prin adăugarea de pertechnetat de sodiu (99mTc) la flaconul protejat care conţine albumină, albumină agregată şi clorură stanosă, inversând uşor suspensia reconstituită (pentru a preveni spumarea) şi lăsând amestecul să incubeze la temperatura camerei timp de 15 minute. Se recomandă inversarea blândă a flaconului pentru a asigura o suspensie uniformă înainte de a extrage o doză pentru pacient într-o seringă. Dacă seringa nu este utilizată imediat, trebuie răsturnată uşor pentru a resuspenda particulele înainte de injectare. Produsul etichetat trebuie utilizat în 12 ore de la preparare. Structura precisă a complexului radiomarcat este necunoscută în acest moment.

Pacientul primeşte o injecţie intravenoasă de 2 până la 5 mCi (74-185 MBq) din agregatele de albumină Tc-99m, care se încadrează în unele dintre micile arteriole şi capilare pulmonare. Numărul de agregate recomandat pentru o bună calitate a imaginii şi siguranţa pacientului este de la 100.000 la 500.000 de particule; astfel, doar o mică parte din cele 280 de miliarde de capilare sunt ocluse. Sunt obţinute mai multe imagini ale plămânului pentru a evalua perfuzia pulmonară. Distribuţia particulelor în plămân este o funcţie a fluxului sanguin regional; in consecinta,

În plămânul normal, particulele sunt distribuite uniform în plămânul. Când fluxul sanguin este blocat din cauza embolilor, se observă mai multe defecte segmentare „rece" (scăderea radioactivitatii). Această procedură este aproape întotdeauna combinată cu o scanare de ventilaţie pulmonară cu aerosoli cu xenon-133 sau tehneţiu-99m DTPA (ar trebui să fie normală în embolia pulmonară) şi radiografie toracică în aceeaşi zi (ar trebui să fie normală).

Tehneţiu (99mTc) Mebrofenină (Choletec). Tehneţiul (99mTc) mebrofenina22,23 este un complex 2:1 de ligand:metal care este eliminat rapid prin sistemul hepatobiliar. Prezenţa bromului în structura mebrofeninei face ca medicamentul să fie mai lipofil şi, prin urmare, are o extracţie hepatică mai mare decât alţi acizi iminodiacetici hepatobiliari (HIDA). Clearance-ul din sânge este, de asemenea, afectat de nivelul bilirubinei, dar în general într-o măsură mult mai mică din cauza extracţiei hepatice mai ridicate. Indicaţia clinică pentru acest produs este imagistica hepatobiliară.

Produsul este preparat prin adăugarea de pertechnetat de sodiu (99mTc) la flaconul protejat care conţine mebrofenină, fluorură stanosă şi conservanţi şi lăsând amestecul să incubeze timp de 15 minute. Prezenţa conservanţilor permite folosirea acestui kit până la 18 ore după preparare.

Pacientul aflat a jeun primeşte o injecţie intravenoasă de 5 mCi (185 MBq), care este preluată de hepatocitele din ficat prin transport anionic activ. Pacienţii cu niveluri de bilirubină mai mari de 1,5 mg/dL pot necesita o doză de 10 mCi (370 MBq).

Tehneţiu (99mTc) Medronat. Tehneţiu (99mTc) Medronate (99mTc-MDP)24 este un complex difosfonat cu tehneţiu-99m, indicat pentru imagistica osoasă pentru a identifica zonele de osteogeneză alterată. Utilizarea clinică a acestui agent este pentru investigarea problemelor scheletice, cum ar fi boala metastatică a oaselor, osteomielita, boala Paget, fracturile, tumorile osoase primare, necroza avasculară, bolile metabolice ale oaselor şi protezele de şold laxe sau infectate. Fracturile de stres pot fi diagnosticate prin imagistica osoasa atunci cand razele X sunt complet normale. Radioscintigrafia osoasă este una dintre cele mai frecvent efectuate proceduri de diagnostic de medicină nucleară, deoarece sondajul întregului corp permite evaluarea întregului schelet, ceea ce nu poate fi realizat la fel de eficient din punct de vedere al costurilor de nicio altă modalitate de imagistică.

Complexul relativ slab este preparat prin adăugarea de pertechnetat de sodiu (99mTc) la flaconul protejat care conţine acid medronic, o sare stanoasă (diferă de la producător) cu sau fără un stabilizator antioxidant. Radiomarcarea

necesită o incubare de 1 până la 2 minute, iar termenul de valabilitate recomandat este de 6 ore.

Pacientul primeşte o injecţie intravenoasă de 10 până la 20 mCi (370-740 MBq) de medronat Tc-99m, care se localizează în os în funcţie de gradul de activitate metabolică. Medronatul de Tc-99m este absorbit pe cristale de hidroxiapatită în locurile de formare osoasă nouă, cu aproximativ 50% până la 60% din doza injectată distribuită în schelet în decurs de 3 ore; restul este excretat de rinichi. Pacientul trebuie să anuleze imediat înainte de imagistică pentru a minimiza interferenţa vezicii urinare. Imaginile sunt obţinute la 1 până la 4 ore după injectare.

Tehneţiu (99mTc) Medronat

Tehneţiu (99mTc) Mertiatide (TechneScan MAG3). Complexul de mertiatidă de tehneţiu (99mTc) este agentul radiofarmaceutic de elecţie pentru a furniza informaţii despre funcţia relativă a rinichilor şi fluxul de urină datorită eficienţei sale ridicate de extracţie renală. Indicaţiile includ stenoza arterei renale în rinichii neperfuzaţi, evaluarea transplantului renal şi obstrucţia fluxului.

Trusa include un flacon de reacţie care conţine betiatide (un promedicament mertiatid), clorură stanosă dihidrat, tartrat de sodiu şi lactoză monohidrat sigilate sub argon. Este inclus şi un ac ventilat care conţine filtru. Betiatida trebuie protejată de lumină. Eluţia generatorului utilizată pentru prepararea acestui complex nu trebuie să aibă mai mult de 6 ore. Complexul este preparat prin introducerea acul de ventilare prin dopul de cauciuc al flaconului de reacţie ecranat şi apoi adăugarea de pertechnetat de sodiu (99mTc) în flaconul de reacţie ecranat. Înainte ca seringa de pertechnetat să fie scoasă, pistonul trebuie tras înapoi, astfel încât 2 ml de aer din cameră să înlocuiască argonul din flacon. Aerul din cameră este necesar pentru oxidarea ionilor stanos în exces pentru a asigura o puritate radiochimică ridicată. Flaconul de reacţie este încălzit la 100°C timp de 10 minute şi apoi lăsat să se răcească timp de 15 minute. Iniţial, se formează un complex slab de 99mTc-tartrat, urmat de un schimb de liganzi cu mertiatide (format prin hidroliza betiatidei) pentru a forma complexul de mertiatide de tehneţiu (99mTc) dorit.25

Pacientul primeşte o injecţie intravenoasă în bolus de 10 mCi (370 MBq) şi se obţin imagini dinamice la fiecare 3 până la 5 secunde pentru a studia fluxul sanguin către rinichi. Imagini statice secvenţiale sunt apoi obţinute timp de 20 până la 30 de minute pentru a evalua absorbţia corticalei renale, excreţia şi clearance-ul tubular. Pot fi necesare imagini întârziate pentru a evalua pacienţii cu obstrucţie sau insuficienţă renală. În mod normal, există perfuzie bilaterală simetrică promptă, acumulare corticale bilaterală bună cu vizualizarea sistemelor colectoare la 3 până la 5 minute după injectare şi excreţie rapidă în vezică, fără întârziere pentru a indica obstrucţia parţială sau completă.

Tehneţiu (99mTc) Mertiatide

Tehneţiu (99mTc) oxidronat injectabil. Tehneţiul (99mTc) oxidronat (99mTc-HDP)24 este un complex de difosfonat hidroxilat cu tehneţiu-99m, de asemenea, indicat pentru imagistica osoasă pentru a identifica zonele de osteogeneză alterată. Gruparea hidroxil suplimentară de pe distanţierul de metilen care conectează grupările fosfonate ale medronatului oferă o afinitate mai mare de legare pentru cristalele de hidroxiapatită din os; cu toate acestea, criteriile subiective indică niciun avantaj în utilizarea acestui agent.

Complexul relativ slab este preparat prin adăugarea de pertechnetat de sodiu (99mTc) la flaconul protejat care conţine oxidronat de sodiu, clorură stanoasă, clorură de sodiu şi acid gentizic. Radiomarcarea necesită o incubare de 30 până la 60 de secunde, iar termenul de valabilitate recomandat este de 8 ore.

Doza recomandată este o injecţie intravenoasă de 10 până la 20 mCi (370-740 MBq). Pacientul trebuie să anuleze imediat înainte de imagistică pentru a minimiza interferenţa vezicii urinare. Imaginile sunt obţinute la 1 până la 4 ore după injectare.

Oxidronat de tehneţiu (99mTc).

Pentetat de tehneţiu (99mTc). Pentetat de tehneţiu (99mTc) (99mTc DTPA) este un complex între DTPA şi tehneţiu-99m. Structura precisă a pentetatului Tc-99m este necunoscută; dovezile sugerează că atomul de metal central poate fi într-o stare de oxidare +4.5,12 Indicaţiile clinice pentru acest agent sunt imagistica renală, studiile funcţionale renale (perfuzie şi RFG) şi imagistica cerebrală. O utilizare clinică suplimentară a 99mTc DTPA este ca aerosol pentru studiile pulmonare.

Complexul se formează atunci când se adaugă pertechnetat de sodiu (99mTc) la o fiolă protejată care conţine DTPA (sau o sare pentasodică sau trisodica de calciu a acestuia) cu sau fără un antioxidant şi o sare stanoasă. Durata de incubaţie recomandată variază de la câteva minute până la 15 minute, iar termenul de valabilitate este între 6 şi 12 ore, în funcţie de absenţa sau, respectiv, prezenţa unui antioxidant.

Pentru imagistica renală şi studiile GFR, pacientul primeşte o injecţie intravenoasă de 3 până la 5 mCi (111-185 MBq) şi rinichii sunt fotografiaţi timp de 20 până la 30 de minute. GFR este calculat printr-o metodă cantitativă folosind o combinaţie de imagistică şi numărare a radioactivităţii în probele de ser şi urină. Studiile de perfuzie renală şi cerebrală utilizează doze de la 10 la 20 mCi (370-740 MBq). Atât imaginile dinamice, cât şi cele statice sunt de obicei obţinute pentru studiile de perfuzie. Pentru studiile pulmonare, 30 până la 50 mCi (1,11-1,85 GBq) sunt plasaţi într-un sistem de nebulizare închis, de unică folosinţă. După 5 până la 10 minute de inhalare de către pacient, nebulizatorul este detaşat şi se obţin imagini ale pacientului din diferite proiecţii. Imaginile sunt comparabile cu cele obtinute cu xenon-133.

Pentetat de tehneţiu (99mTc).

Tehneţiu (99mTc) pirofosfat. Tehneţiul (99mTc) pirofosfat (99mTc-PYP)20 este un complex de pirofosfat cu tehneţiu-99m, indicat pentru imagistica osoasă, cardiacă şi de sânge. Principalele utilizări clinice curente sunt pentru imagistica cardiacă şi de sânge.

Pentru imagistica cardiacă, complexul este preparat prin adăugarea de pertechnetat de sodiu (99mTc) la flaconul protejat care conţine pirofosfat de sodiu şi fluorură stanoasă. Radiomarcarea necesită o incubare de 30 până la 60 de secunde, iar termenul de valabilitate recomandat este de 6 ore. Pentru imagistica bazinului de sânge, flaconul este reconstituit cu soluţie salină normală (0,9% NaCl) şi utilizat în următoarele 30 de minute fără procesare ulterioară. Soluţia nemarcată de pirofosfat/fluorură stanoasă este administrată pacientului intravenos cu 15 până la 60 de minute înainte de pertechnetat de sodiu (99mTc) pentru marcarea in vivo a RBC.

Doza recomandată pentru imagistica cardiacă este o injecţie intravenoasă de 10 până la 15 mCi (370-555 MBq) de tehneţiu (99mTc) pirofosfat în 24 până la 144 de ore de la debutul simptomelor. Mecanismul acumulării radiotrasorului în miocardul deteriorat este neclar, dar se presupune că radiotracerul se poate lega de un proces de calcificare în curs care are loc în celulele deteriorate. Pentru imagistica bazinului de sânge (bază de sânge cardiacă închisă sau sângerare gastrointestinală [GI]), sarea stanoasă este administrată şi lăsată să se acumuleze prin legarea de hemoglobină în eritrocite. Apoi, se administrează 20 până la 30 mCi (740-1110 MBq) de pertechnetat de sodiu (99mTc). Ionul pertechnetat pătrunde, de asemenea, în RBC, dar întâlneşte sarea stanoasă pentru reducerea in vivo şi captarea în RBC.

Tehneţiu (99mTc) pirofosfat

Tehneţiu (99mTc) celule roşii din sânge (kit UltraTag RBC). Este disponibilă o metodă in vitro pentru a radiomarca eritrocitele donate de un pacient pentru a fi utilizate în studiile de imagistică a bazinului de sânge (rezervă de sânge cardiac cu blocare sau sângerare gastrointestinală). Un flacon de reacţie steril care conţine clorură stanoasă este utilizat pentru a radiomarca eritrocitele proprii ale pacientului cu pertechnetat de sodiu (99mTc). Pe scurt, sângele pacientului (1-3 ml) este extras cu acid citrat dextroză (ACD) sau heparină (100 de unităţi) utilizate ca anticoagulant. Sângele este etichetat cu numele pacientului şi numărul spitalului şi adăugat în flaconul de reacţie steril. După amestecare şi incubare timp de 5 minute, se adaugă hipoclorit de sodiu (6 mg) în flacon pentru a oxida ionii stanişi în exces (Sn+2) la ioni stannici (Sn+4). Apoi, se adaugă un tampon citrat pentru a ajusta pH-ul la aproximativ 7,4. În cele din urmă, se adaugă 30 mCi (1110 MBq) de pertechnetat de sodiu (99mTc) în flacon, se amestecă şi se incubează timp de 20 de minute. Fără pregătire suplimentară, pacientul primeşte o injecţie intravenoasă de 25 mCi (925 MBq) din propriile eritrocite radiomarcate.

Tehneţiu (99mTc) Sestamibi (Cardiolit şi Miraluma). Tehneţiul (99mTc) sestamibi este un complex de cationi lipofil reprezentat ca 99mTc-(MIBI)6+, unde MIBI este 2-

metoxiizobutil izonitril.26 Este indicat clinic ca agent de perfuzie miocardică pentru detectarea bolii coronariene şi evaluarea funcţiei miocardice prin imagistică în timpul efortului şi stresului cardiovascular (repaus sau stres farmacologic) precum şi un medicament de diagnostic de linia a doua după mamografie pentru a ajuta la evaluarea leziunilor mamare la pacienţii cu o mamografie anormală sau o masă mamara palpabilă. O utilizare clinică suplimentară este evaluarea hiperparatiroidismului.

Prepararea 99mTc sestamibi începe cu adăugarea de pertechnetat de sodiu (99mTc) în flaconul de reacţie protejat care conţine tetrakis (2metoxiizobutil izonitril) tetrafluoroborat de cupru (I), citrat de sodiu, clorhidrat de L-cisteină, manitol şi clorură de stan. Iniţial, tehneţiul-99m redus formează un complex slab cu citrat, care suferă un schimb de liganzi cu izonitrilul în timpul unei perioade de încălzire de 10 minute într-o baie de apă clocotită. Flaconul de reacţie necesită răcire timp de 15 minute înainte de utilizare. Perioada de valabilitate recomandată este de 6 ore.

Tehneţiul (99mTc) sestamibi se acumulează în miocard prin difuzie facilitată din antiporterul Na+/H+.27 Nu există „redistribuire" sau mişcare a trasorului din miocard şi înapoi în fluxul sanguin. Acest trasor are mai multe avantaje ca agent de perfuzie miocardică în comparaţie cu clorura taloasă (201Tl). Timpul de înjumătăţire mai scurt al tehneţiului-99m (6 ore) în comparaţie cu taliu-201 (73 ore) permite administrarea unei doze mai mari pentru timpi mai scurti de imagistică. The

CH2C(CH3)2OCH3

CH2C(CH3)2OCH3

Tehneţiu (99mTc) Sestamibi

raze Y cu energie mai mare (140 keV) oferă, de asemenea, imagini de calitate mai bună cu camerele gamma contemporane.

Imagistica de perfuzie miocardică este, de departe, cea mai comună procedură de medicină nucleară. Diverse protocoale de perfuzie miocardică utilizează 99mTc sestamibi pentru una sau ambele proceduri: repaus de 1 zi mai întâi, stres al doilea, stres de 1 zi mai întâi, odihnă al doilea, stres de 1 zi mai întâi, odihnă dacă este prezentă ischemie, protocoale de 2 zile şi studii cu izotop dublu. Protocolul de odihnă de 1 zi în primul rând, al doilea de stres

utilizează 8 până la 10 mCi (296-370 MBq) în timp ce pacientul este în repaus (flux sanguin normal). Imagistica are loc 30 până la 60 de minute mai târziu. Este nevoie de timp suficient pentru ca radiotrasorul să curețe ficatul înainte de imagistică. La una până la patru ore după studiul de repaus, se injectează 25 până la 30 mCi (925-1110 MBq) la stres maxim (bandă de alergare sau stres farmacologic cu cerere crescută de flux sanguin), iar imagistica are loc 15 până la 60 de minute mai târziu. Protocoalele de două zile utilizează de obicei doze de 20 până la 25 mCi (740-925 MBq) atât pentru imaginile de odihnă, cât și pentru imaginile de stres. Protocoalele cu izotop dublu efectuează, de obicei, mai întâi un studiu de odihnă cu taliu, urmat la scurt timp după aceea de un studiu de stres cu 99mTc.15

Doza recomandată pentru 99mTc sestamibi atunci când este utilizat pentru imagistica mamară este de 20 până la 30 mCi (740-1.110 MBq). Când este utilizat pentru imagistica paratiroidiană, doza recomandată este de 25 până la 30 mCi (925-1.110 MBq).

Tehneţiu (99mTc) Succimer injectabil. Acidul 2,3-mercaptosuccinic (DMSA, succimer) formează un complex hidrofil atunci când este marcat cu tehneţiu-99m, care este util în evaluarea funcţiei renale, în special la copii.

Prepararea dependentă de pH a 99mTc-DMSA începe cu adăugarea de pertechnetat de sodiu (99mTc) într-un flacon de reacţie protejat care conţine acid 2,3-dimercaptosuccinic, clorură stanoasă, acid ascorbic şi inozitol la un interval de pH de 2 până la 3. Diverse complecşi metal-DMSA sunt formaţi iniţial în perioada de incubare, dar în această perioadă de incubare se formează complexe acid 10 minut. pH-ul, complexul hexacoordonat28 din trei acizi carboxilici şi trei sulfhidrili produce un trasor cu cea mai mare captare renală.5 Localizarea unui astfel de complex preparat la un anumit pH nu este alterată dacă pH-ul mediului este modificat ulterior.29 Acest complex are o durată de valabilitate de 4 ore.

Pacientului i se injectează 2 până la 6 mCi (74-222 MBq) de 99mTc-DMSA şi imaginile sunt luate 1 până la 2 ore mai târziu.

Tehneţiu (99mTc) Succimer

Tehneţiu (99mTc) Coloid de sulf. Tehneţiul (99mTc) coloidul de sulf (99mTc-SC) este o dispersie de particule mai mari decât cele găsite în soluţie, dar suficient de mici pentru a rămâne suspendate în matricea de livrare pentru o perioadă foarte lungă de timp. Este indicat pentru utilizare prin injectare pentru a evalua capacitatea funcţională a celulelor reticuloendoteliale ale ficatului, splinei şi măduvei osoase, pentru a evalua permeabilitatea şuntului peritoneovenos (LeVeen). Este indicat oral pentru evaluarea golirii gastrice. O altă utilizare implică administrarea intralimfatică sau peritumorală pentru biopsia ganglionului santinelă radioghidată.

Trusele pentru prepararea 99mTc-SC includ următoarele trei fiole: (a) un flacon de reacţie care conţine tiosulfat de sodiu, disodiu edentat şi gelatină; (b) „flacon A", care este o soluţie apoasă de acid clorhidric diluat; şi (c) „flacon B", care este o soluţie apoasă de bifosfat de sodiu şi hidroxid de sodiu. Soluţia de pertechnetat de sodiu (99mTc) este adăugată la flaconul de reacţie protejat, urmată de adăugarea de acid clorhidric diluat. La încălzire într-o baie de apă, acidul reacţionează cu tiosulfatul şi 99mTcO4 pentru a forma sulfura metalică coloidală, 99mTc2S7. Perioadele scurte de încălzire asigură o populaţie mai mare de particule de coloid mai mici în prepararea finală,30 în timp ce perioadele de încălzire prelungite produc particule mai mari cu cantităţi tot mai mari de sulf coloidal.18 După ce perioada de încălzire s-a încheiat, flaconul de reacţie este răcit pentru o perioadă scurtă, iar apoi reacţia chimică este stinsă prin adăugarea de soluţie apoasă de bifosfat de sodiu şi reacţia de hidrooxid de sodiu. Includerea gelatinei ca ingredient previne aglomerarea particulelor de coloizi. Dimensiunile particulelor variază de la 0,1 la 1 pm, cu o dimensiune medie de 0,3 ^m.4

După injectarea intravenoasă a 1 până la 12 mCi (37-444 MBq) de 99mTc-SC, trasorul este îndepărtat rapid din sânge de către celulele reticuloendoteliale ale ficatului, splinei şi măduvei osoase. Absorbţia depinde de rata relativă de perfuzie a sângelui şi de capacitatea funcţională a celulelor. La pacientul normal, 85% din radiocoloid este fagocitat de celulele Kupffer din ficat, 7,5% de splină, iar restul de măduva osoasă, plămâni şi rinichi. Imaginile ficatului-splină pot fi obţinute în 20 de minute de la administrare. Studiile imagistice ale măduvei osoase sunt efectuate la 1 oră după injectarea a 10 mCi (370 MBq) de 99mTc-SC. Măduva osoasă normală va prelua radiocoloidul, dar măduva osoasă bolnavă apare ca defecte „rece" la pacienţii cu depozite tumorale în măduvă.

Utilizarea coloidului de sulf cu tehneţiu (99mTc) pentru studiile GI include refluxul gastroesofagian (GER) şi golirea gastrică a alimentelor solide. Imagistica de reflux gastroesofagian este efectuată după ce pacientul a înghiţit suc acid de portocale amestecat cu 1 mCi (37 MBq) de 99mTc-SC. Pacienţii normali nu prezintă reflux. Imagistica de golire gastrică este efectuată după ce pacientul înghite alimente solide (de exemplu, omletă sau clătite) radiomarcate cu 1 mCi (37 MBq) de 99mTc-SC. În general, jumătatea timpului normal de golire gastrică este mai mică de 90 de minute pentru alimente solide.15 Imagistica începe la scurt timp după administrare şi monitorizează migrarea particulelor coloide.

Identificarea ganglionilor santinelă pentru biopsia ulterioară la pacienţii cu cancer de sân31 şi melanom32 se realizează prin administrarea mai multor injecţii totalizând 0,5 până la 1,5 mCi (19-56 MBq) de 99mTc-SC filtrat (filtru 0,22-^m) sau nefiltrat. Particulele coloide mai mici se pot transloca mai uşor în sistemul limfatic, în timp ce particulele mai mari rămân la locul injectării.15,30 Imagistica începe la scurt timp după administrare şi monitorizează migrarea particulelor coloide.

Tehneţiu (99mTc) Tetrofosmin (Myoview). Tetrofosmina de tecneţiu (99mTc) este un complex de cationi lipofil33 indicat clinic ca agent de perfuzie miocardică pentru detectarea regiunilor de ischemie miocardică reversibilă în prezenţa sau absenţa

miocardului infracţionat, identificarea modificărilor perfuziei induse de stresul farmacologic la pacienţii cu boală coronariană şi evaluarea funcţiei ventriculare stângi.

Prepararea tetrofosminei de tehneţiu (99mTc) începe cu adăugarea de pertechnetat de sodiu (99mTc) într-un flacon de reacţie protejat care conţine tetrofosmină [6,9-bis(2-etoxietil)-3,12-dioxa-6,9-difosfattradecan], clorură de sodiu, diglucocilat de sodiu, sulfură de diglucocilat de sodiu, sulfurat de sodiu şi distannat carbonat acid. Iniţial, tehneţiul-99m redus formează un complex slab cu gluconat care suferă un schimb de liganzi cu tetrofosmină în timpul unei perioade de incubaţie de 15 minute la temperatura camerei. Termenul de valabilitate recomandat este de 8 ore.

Tetrofosmina de tecneţiu (99mTc) se acumulează în miocard prin difuzie facilitată din antiporterul Na+/H+.27 În esenţă, nu există nicio „redistribuire" sau mişcare a trasorului din miocard înapoi în fluxul sanguin. Raporturile inimă:ficat sunt oarecum mai mari pentru tetrofosmina cu tehneţiu (99mTc) în comparaţie cu sestamibi cu tehneţiu (99mTc) şi permite un interval mai scurt între injectare şi imagistică pentru tetrofosmina cu tehneţiu (99mTc).34

Diverse protocoale de perfuzie miocardică utilizează tetrofosmină de tehneţiu (99mTc) pentru 1 zi, 2 zile şi izo dublu

Capitolul 11 * Agenţi pentru imagistica de diagnosticare 429 studii topice. Protocoalele de o zi ar trebui să utilizeze 5 până la 12 mCi (185-444 MBq) pentru prima doză (odihnă sau stres). Imagistica poate începe încă de la 15 minute mai târziu. La una până la patru ore după primul studiu, se injectează 15 până la 33 mCi (555-1221 MBq) pentru al doilea studiu. Protocoalele de două zile utilizează de obicei doze de 30 mCi (1.110 MBq) atât pentru imaginile de odihnă, cât şi pentru imaginile de stres. Protocoalele cu izotop dublu efectuează de obicei mai întâi un studiu de odihnă cu taliu, urmat la scurt timp după aceea de un studiu de stres cu tehneţiu-99m.15

Tehneţiu (99mTc) Tetrofosmin

Radiochimia taliului

Radioizotopul util din punct de vedere clinic al taliului este taliul-201. Acest izotop este produs într-un ciclotron prin bombardarea cu protoni a unei ţinte metalice de taliu conform unei secvenţe 203Tl(p,3n)201Pb-A201Tl. Plumbul-201 (t1/2 = 9,4 ore) se descompune prin EC la taliu-201. Taliul-201 (t1/2 = 73 ore) se descompune prin EC la mercur-201 stabil, cu emisii principale de raze y de 135 keV (3%) şi 167 keV (10%) şi mercur-201 raze X fiice de la 69 la 80 keV (94,5%), toate organele care pot fi utilizate pentru imagistica.

Ținta iradiată de taliu este dizolvată în acid azotic, iar Pb-201 este separat de taliu-203 prin cromatografie pe coloană de schimb ionic secvențial cu o fază mobilă care conține EDTA. Plumb-201 nelegat este lăsat să se descompună timp de aproximativ 24 de ore și trecut printr-o altă coloană cu schimb de ioni. Taliul-201 (III) legat de rășină este eluat cu sulfat de hidrazină pentru a furniza taliu-201 (I). Eluatul care conține ioni de taliu-201 este transformat în formă de sare de clorură. pH-ul este ajustat la 4,5 până la 7,0 cu hidroxid de sodiu, izotonic cu clorură de sodiu care conține alcool benzilic ca conservant și sterilizat prin filtrare.4,35.

RADIOFARMACEUTICE DE TALIU

Clorură taloasă (201Tl). Cele mai frecvente utilizări clinice ale acestui radiotrasor sunt pentru evaluarea perfuziei miocardice și a viabilității miocardice. Este indicat și pentru localizarea hiperactivității paratiroidiene. Este disponibil comercial ca soluție intravenoasă gata de utilizat.

Clorura taloasă (201Tl) se acumulează în țesutul miocardic viabil de către Na+/K+ ATPaza, precum și de Na'/K'/2Cl simporter27 la fel ca ionii de potasiu și este un schimb dinamic între celula miocardică și sânge. Absorbția este dependentă de ratele fluxului sanguin; la debite foarte mari, randamentul extractiei scade. Clorura taloasă (201Tl) nu se concentrează în miocardul cicatrizat sau infarct.

Aceste concepte stau la baza strategiei imagistice de stres/redistribuire utilizate pentru detectarea bolii coronariene. Pentru a face acest lucru, pacientul se supune fie unui „stres" fiziologic (exerciții pe banda de alergare), fie unui „stres" farmacologic cu o perfuzie intravenoasă cu un vasodilatator, în funcție de starea fizică a pacientului. La stres maxim, pacientului i se injectează 3 până la 4 mCi (111-148 MBq) de clorură taloasă (201Tl). „Testul de stres" accentuează anomalia perfuziei miocardice, deoarece zonele cu îngustare arterială semnificativă nu pot răspunde la cerințele crescute ale fluxului sanguin de stres, precum și arterele normale. Imaginile inimii sunt obținute imediat după stres. Miocardul deteriorat sau ischemic prezintă o absorbție mai puțin tală (201Tl) de clorură decât mușchiul cardiac normal din jur. La trei ore după stres, pacientul aflat în repaus poate fi fotografiat din nou sau va fi injectat cu încă 1,0 până la 1,5 mCi (37-56 MBq) de clorură taloasă (201Tl) înainte de imagistică pentru a oferi informații în condiții normale (de repaus). Țesuturile ischemice se vor „umple" în timpul imaginilor de repaus, demonstrând o absorbție normală, în timp ce țesutul infarctat continuă să demonstreze o absorbție redusă.

Studiile de perfuzie cu izotop dublu utilizează clorură tală (201Tl) pentru a obține mai întâi imagini de repaus. Mai târziu, un agent de perfuzie de tehnețiu-99m este utilizat pentru a obține imaginile de stres.15,36.

Radiochimie cu xenon

Radioizotopul clinic al xenonului pentru imagistica organelor este xenon-133, un gaz nobil folosit în forma sa elementară. Xenonul-133 este produs într-un reactor nuclear ca produs secundar al fisiunii uraniului prin reacția nucleară 235U(n, fisiune)133Xe. Xenon-133 (t1/2

= 5,3 zile) se descompune prin emisia de ft la cesiu-133, cu emisie de raze y de 81 keV (37%). Gazele utilizate în studiile de ventilaţie pulmonară trebuie să fie inerte din punct de vedere chimic şi fiziologic la concentraţiile utilizate pentru studiile imagistice. Xenon-133 este inert din punct de vedere chimic şi insolubil în apă, ceea ce îl face insolubil în fluidele corpului. Caracteristicile fizice nefavorabile ale xenon-133 includ calitatea slabă a imaginii din cauza penetrării tisulare scăzute a razelor y cu energie scăzută, a dozei crescute pentru pacient din cauza emisiei de ft şi a randamentului scăzut al emisiei de raze y (36 de raze y/100 dezintegrari).

RADIOFARMACEUTICE XENON

Xenon (133Xe). Gazul xenon radioactiv (133Xe) este furnizat la presiune standard şi la temperatura camerei într-un flacon de sticlă sigilat cu sept în doze de 10 până la 20 mCi (370-740 MBq) fie într-un purtător stabil de xenon amestecat cu aer atmosferic, fie într-un purtător de xenon 5% amestecat cu 95% dioxid de carbon, adecvat pentru evaluarea funcţiei pulmonare a pacientului şi pentru evaluarea imagistică a pacientului. plămânii. Perioada de valabilitate a flacoanelor este de 14 zile din cauza descompunerii mai rapide a gazului xenon (133Xe), în comparaţie cu acumularea ulterioară a impurităţilor care se descompun mai lentă.

Procedura generală implică amestecarea conţinutului fiolei de gaz xenon-133 în aer sau oxigen într-un sistem spirometru cu circuit închis care eliberează gazul radioactiv, permiţând pacientului să respire amestecul de gaz. Studiul de inhalare constă în faze de spălare, de echilibru şi de spălare, cu pacientul stând în decubit dorsal. Faza de spălare este prima respiraţie a bolusului de xenon-133, faza de echilibru constă în respiraţia pacientului pentru amestecul timp de 5 minute, iar pentru faza de spălare, pacientul expiră gaz xenon-133 într-o capcană de cărbune activat. Imaginile sunt obţinute în mod continuu timp de aproximativ 10 minute cu camera gama (y-ray). În studiul de spălare, pacientul inspiră bolusul şi îşi ţine respiraţia timp de câteva secunde. În studiul de echilibru, există o distribuţie iniţială a gazului radioactiv în plămâni. În faza de spălare, gazul xenon-133 se curăţă uşor din plămâni. În studiul anormal, fluxul iniţial în plămâni de gaz xenon-133 este întârziat, iar fluxul de ieşire este, de asemenea, întârziat. Aceste constatări anormale de ventilaţie pulmonară adaugă informaţii semnificative în evaluarea emboliei pulmonare (cheaguri de sânge în plămâni) atunci când sunt combinate cu rezultatele unui studiu de perfuzie a sângelui pulmonar cu albumină macroagregată Tc-99m.

O AGENŢI DE CONTRAST

Radiografie şi tomografie computerizată

Un film fotografic care conţine o imagine radiografică se numeşte în mod corespunzător o radiografie, deşi este denumită în mod obişnuit radiografie sau film. Diferenţa relativă dintre zonele luminoase şi întunecate de pe o imagine radiografică reflectă ceea ce se numeşte contrast radiografic. Imaginile radiografice tradiţionale ale corpului, cum ar fi radiografiile scheletice, abdominale şi toracice, au patru densităţi radiografice: aer, grăsime,

apă (organe, mușchi, țesuturi moi) și os/metal. Organele și țesuturile sunt făcute vizibile în funcţie de cât de bine atenuează razele X. Atenuarea razelor X de către țesuturi este un proces complex care depinde de mulți factori, inclusiv, dar fără a se limita la, energia fasciculului de raze X și densitatea țesutului. Osul are o densitate medie de aproximativ 1,16 g/cm3, ceea ce explică capacitatea sa de a absorbi cea mai mare parte a radiațiilor pe care le întâlnește.

În timp ce studiile radiologice tradiționale „de film" au fost utilizate din 1895 și continuă să fie un pilon al imagisticii medicale de diagnosticare, ele au limitările lor. Multe organe și țesuturi ale corpului nu sunt ușor discriminate unele de altele pe imaginile radiografice tradiționale. De exemplu, ficatul, splina, rinichii, intestinele, vezica urinară și musculatura abdominală au toate densități radiografice foarte asemănătoare și sunt dificil, dacă nu imposibil, de distins unul de celălalt.

Pentru a produce raze X de diagnosticare, se aplică o tensiune foarte mare (20.000-150.000 de volți) unui tub de vid de sticlă care conține un catod și un anod rotativ (Fig. 11.6). Catodul este un filament care este încălzit la o temperatură foarte ridicată, care oferă o sursă copioasă de electroni. Acești electroni sunt accelerați spre anodul încărcat pozitiv. Când electronii accelerați lovesc anodul (numit țintă), sunt produse raze X. Distribuția razelor X este ca un spectru continuu. Razele X cu energie mai mică sunt absorbite de un filtru de aluminiu, în timp ce razele X cu energie mai mare traversează pacientul, expunând filmul cu raze X și producând o radiografie tradițională. Radiografia digitală este procesul de producere a unei imagini radiografice digitale în care o placă de fosfor specializată este utilizată în locul filmului tradițional. Astfel de imagini digitale pot fi vizualizate cu ușurință pe un monitor, stocate și transferate la fel ca orice alt tip de informații digitale.

O modificare nepreţuită a sistemului de raze X este fluoroscopia (Fig. 11.7). Această modalitate vă permite să vizualizați organele în mișcare, să poziționați pacientul pentru expuneri de film spot, să insufleți medii de contrast în cavitățile goale și să introduceți catetere în artere.

CT (uneori numit CAT, Fig. 11.8) folosește energii de raze X obișnuite pentru imagistică și aplică reconstrucţii matematice complexe pentru a produce imagini multiple ale corpului în plan axial și în alte planuri. Această tehnică oferă în mod obișnuit informații mai detaliate despre regiunea anatomică de interes, deoarece imaginile obținute sunt numeroase felii subțiri ale zonei imagine. Prin acest proces, imaginile reconstruite cresc vizibilitatea micilor diferențe în densitățile radiografice dintre țesuturi într-o măsură mult mai mare decât filmul radiografic tradițional.

AGENȚI DE CONTRAST RADIOLOGIC

Încă din primele zile ale radiologiei, efort considerabil a fost dedicat dezvoltării de compuși care, dacă sunt înghițiți sau injectați, ar crește contrastul radiografic între diferite țesuturi și organe. Injectarea de aer sau alte gaze într-un tub GI din esofag, stomac sau duoden sau

într-un tub rectal din colon oferă contrast radiografic crescut pentru evaluarea intestinului; cu toate acestea, informațiile obținute prin această tehnică sunt limitate și au fost dezvoltate substanțe mai opace.

Orice agent sau compus administrat unui pacient pentru a îmbunătăți vizualizarea unui organ sau țesut se numește agent de contrast. Agenții de contrast pot fi clasificați ca negativi sau pozitivi. Aerul și alte gaze sunt agenți de contrast negativ, deoarece fac o structură, cum ar fi intestinul, mai translucidă. Un agent care crește opacitatea radiografică a unui organ sau țesut este un agent de contrast pozitiv. Cele mai multe contraste

agenții utilizați în radiologia diagnostică sunt agenții de contrast pozitivi.

Un agent de contrast radiografic ideal ar trebui să aibă următoarele proprietăți: (a) ușor disponibil, (b) ieftin, (c) caracteristici excelente de absorbție a razelor X la energiile de raze X utilizate în radiologia diagnostică, (d) toxicitate minimă, (e) acceptarea pacientului, (f) stabilitate chimică, (g) solubilitate ridicată în apă, cu vâscozitate scăzută și fără efecte selective și osmotice semnificative. captarea și excreția tisulară.

Niciun compus nu are toate aceste caracteristici. Sulfatul de bariu și diverși compuși de iod, totuși, produc un contrast radiologic excelent cu toxicitate scăzută pentru pacient și cost relativ scăzut. Utilizarea compușilor de bariu și iod ca agenți de contrast radiologic se bazează pe aspectul radiografic, distribuția și eliminarea lor din organism. Mediile de contrast sunt utilizate în cantități foarte mari și sunt de obicei administrate pe o perioadă scurtă de timp.

Sulfatul de bariu este un agent de contrast aproape ideal pentru studiile orale și rectale ale tractului gastro-intestinal. Produce o densitate asemănătoare metalului în studiile radiologice, este ieftin și, atunci când este utilizat corespunzător, are morbiditate și mortalitate minimă a pacientului. În timp ce diferiți compuși de bariu solubili în apă sunt destul de toxici, sulfatul de bariu este o putere albă insolubilă care este o suspensie coloidală în apă.

Majoritatea agenților de contrast intravenos utilizați pentru a opacifica vasele de sânge și pentru a crește contrastul în organele solide, cum ar fi ficatul, sunt ioduri organice solubile în apă. Iodul absoarbe eficient razele X la multe niveluri de energie și produce opacități similare cu densitatea osoasă în timpul studiilor radiografice. În timp ce densitatea radiografică a iodului este oarecum mai mică decât cea a sulfatului de bariu, este totuși foarte utilă pentru contrastul radiografic.

Primii agenți de contrast solubili în apă au constat din săruri triiodate de acid benzoic. În soluție, aceste săruri se disociază în două particule: (a) un anion triiodat și (b) un cation, de obicei sodiu sau metilglucamină (meglumină). Acești compuși, cunoscuți sub numele de mediu de contrast cu osmolar ridicat (HOCM), au de fapt trei atomi de iod pentru fiecare doi ioni în soluție, un raport de 3:2. Aceștia sunt adesea numiți agenți de contrast convenționali cu raport ionic de 1,5 sau monomeri triiodați și sunt reprezentați de diatrizoat și

iotalamat.37 Diverse rapoarte fixe de diatrizoat de sodiu și diatrizoat de meglumină sunt, de asemenea, disponibile în produsele brevetate.

Aceste săruri iodate solubile în apă sunt administrate în volume și concentrații destul de mari pentru a obține un contrast radiologic satisfăcător. Nu este neobișnuit să se administreze cât 100 ml sau mai mult dintr-o soluție de 30% până la 70% intravenos.38 Concentrațiile tipice utilizate pentru diferite studii au o osmolalitate de 5 ori sau mai mult față de cea a plasmei normale. Administrarea acestor agenți HOCM poate fi asociată cu efecte osmotoxice. Inițial, apa se deplasează rapid din spațiile interstițiale și celulare în plasmă după injectarea unui HOCM. Aceasta este de obicei însoțită de vasodilatație, durere locală și căldură, un gust metalic în gură și înroșire. Mai târziu, există o diureză osmotică deoarece acești agenți sunt excretați de rinichi.

Au fost dezvoltați diverși compuși neionici solubili în apă cu un raport mai mare de conținut de iod per particulă osmotică. Aceste tipuri de agenți, cunoscuți ca mediu de contrast cu osmolar scăzut sau mediu de contrast izotonic (LOCM sau ICM), produc mult mai puține efecte osmotice. Au fost descriși diferiți monomeri precum iohexol, iopamidol, iopramidă, ioversol și ioxilan, precum și dimeri precum iodipamidă, iodixanol și ioxaglat.38

Toate mediile de contrast iodate solubile în apă sunt lichide limpezi, incolore, vâscoase. Chiar dacă sunt lichide limpezi, ele sunt adesea numiți „coloranți" atunci când administrarea lor este explicată pacienților. Sărurile de sodiu sunt puțin mai puțin vâscoase decât sărurile de meglumine, care sunt de obicei mai puțin vâscoase decât monomerii neionici, care sunt de obicei mai puțin vâscoși decât dimerii neionici. Vâscozitatea este o funcție de temperatură și poate fi redusă prin încălzirea agentului de contrast la temperatura corpului înainte de administrare.

Mediile de contrast iodate solubile în apă au dimensiuni moleculare relativ mici și reactivitate chimică scăzută cu fluidele corporale și țesuturile. Caracteristicile lor farmacodinamice sunt similare cu cele ale trasorilor extracelulari. Au o solubilitate scăzută în lipide și se distribuie în spațiile extracelulare. Ele nu pătrund semnificativ în spațiile intracelulare. O atenție deosebită trebuie acordată pentru a se asigura că substanțele de contrast iodate nu sunt administrate intratecal decât dacă sunt indicate pentru o astfel de utilizare. Administrarea inadvertentă intratecală poate provoca rezultate grave, cum ar fi convulsii, hemoragie cerebrală, edem cerebral și deces.

Agentii de contrast iodat solubili in apa sunt eliminati din organism prin filtrare glomerulara. Ele nu sunt nici reabsorbite, nici secretate de tubii renali. Când funcția renală este compromisă, acești agenți de contrast sunt eliminati parțial sau total prin ficat și intestin. Această cale alternativă de eliminare are loc într-un ritm mult mai lent decât eliminarea în comparație cu filtrarea glomerulară la o persoană sănătoasă.

Iodurile organice solubile în apă sunt cel mai mare grup de agenți de contrast radiologic. În plus față de sulfatul de bariu insolubil în apă, există un derivat de acid gras iodat al uleiului de semințe de mac care este utilizat ocazional în clinică. Acizii grași nesaturați sunt

monoiodicaţi sau diiodaţi înainte de transformarea într-un ester. Aceste substanţe sunt susceptibile la descompunerea indusă de lumină, iar natura uleioasă a formulării exclude utilizarea intravasculară.

Substanţele de contrast radiologice care sunt administrate oral sau intravascular în cantităţi mari raportează rar efecte adverse. Cu toate acestea, orice material de contrast radiologic poate produce o reacţie nefavorabilă a pacientului, chiar moarte subită.39-42.

Evenimentele pot apărea atunci când materialul de contrast este aspirat sau când acesta se scurge din tractul gastro-intestinal. Agenţii de contrast ionici hipertonici solubili în apă sunt potenţial periculoşi dacă sunt aspiraţi în arborele traheobronşic. Sunt iritante şi pot provoca edem pulmonar. Materialul de contrast care se scurge din intestin în abdomen, pelvis sau piept este potenţial destul de periculos, în special sulfatul de bariu. Sulfatul de bariu este insolubil, iar natura sa sub formă de particule înseamnă că este slab curăţat din mediastin, peritoneu şi retroperitoneu. Agenţii solubili în apă, pe de altă parte, sunt absorbiţi rapid din aceste zone aproape la fel de repede ca şi cum ar fi fost injectaţi intravenos. În general, agenţii solubili în apă care se scurg din tractul gastro-intestinal cauzează rareori probleme semnificative dincolo de inflamaţia tranzitorie.

Injectarea intravenoasă sau intra-arterială a substanţei de contrast iodate poate duce la o varietate variată de reacţii de contrast, dintre care majoritatea sunt minore şi uşor de tratat. Reacţiile minore includ durerea prin injectare, senzaţia generală de căldură şi disconfort corporală, greaţă şi vărsături uşoare, gust metalic puternic în gură şi urticarie uşoară (urticarie). Reacţiile minore se risipesc în câteva minute, cu asigurarea şi observarea pacientului.

Reacţiile intermediare sau moderate sunt cele care necesită o anumită formă de terapie, dar care nu pun viaţa în pericol. Aceste reacţii includ dificultăţi de respiraţie, urticarie severă, greaţă şi vărsături severe, hipotensiune arterială uşoară, respiraţie şuierătoare şi alte reacţii asociate. Tratamentul variază de la administrarea de fluide intravenoase până la utilizarea intravenoasă de difenhidramină şi/sau corticosteroizi. Se poate administra epinefrină, iar atropina este utilizată dacă există o reacţie vasovagală cu hipotensiune arterială şi bradicardie.

Reacţiile severe sunt cele care pun viaţa în pericol. Acestea includ colapsul cardiovascular brusc şi moartea, precum şi hipotensiune arterială severă; dificultăţi severe de respiraţie, respiraţie şuierătoare sau laringedem; pierderea cunoştinţei; urticarie masivă şi edem angioneurotic; aritmii cardiace ventriculare; angina pectorală; si infarctul miocardic. Tratamentul depinde de semnele şi simptomele pacientului şi include lichide intravenoase, oxigen, diferite medicamente (inclusiv epinefrină, difenhidramină şi atropină) şi posibilă resuscitare cardiopulmonară (RCP).

Sulfat de bariu. Preparatele comerciale de sulfat de bariu diferă prin densitatea şi capacitatea lor de a acoperi peretele intestinal. Aceste caracteristici sunt determinate de mărimea particulelor suspensiei de bariu, vâscozitatea acesteia şi concentraţia

agentului de contrast. Agenţii de aromatizare, agenţi de suspendare şi alţi aditivi pot fi utilizaţi la prepararea diferitelor produse.

Preparatele cu sulfat de bariu se administrează pe cale orală sau rectală şi sunt utilizate pentru a studia esofagul, stomacul, duodenul, întregul intestin subțire, colonul sau intestinul total. Majoritatea pacienţilor consideră că gustul acestor amestecuri aromate este tolerabil, dar nu le place textura grea a bariului.

Suspensiile concentrate de bariu care variază de la 50% la 210% greutate/volum (greutate/vol) sunt frecvent utilizate pentru imagistica radiografică tradiţională. Suspensiile diluate variind de la 1,5% la 5% greutate/volum (greutate/vol) sunt utilizate de obicei pentru studiile CT.

Cantitatea şi concentraţia de suspensie de sulfat de bariu administrată pacientului va depinde de procedura selectată. În general, studiile GI superioare vor administra agentul de contrast chiar înainte de imagistică, în timp ce studiile GI inferioare recomandă administrarea cu câteva ore înainte de procedură. Pentru opacificarea totală a intestinului, pacientul trebuie să consume substanţă de contrast în noaptea precedentă examinării, agent suplimentar cu câteva ore înainte de examinare şi o a treia doză cu aproximativ 15 minute înainte de examinare.

Diatrizoat. Diatrizoatul este un monomer ionic solubil în apă. Este disponibil comercial ca sare de meglumine, sare de sodiu sau ca combinaţii fixe ale celor două forme de sare. Aceste săruri de acid triiodobenzoic conţin 47% iod legat organic.

Numeroase produse cu diferite concentraţii de una sau două dintre formele de sare sunt disponibile pentru diferite proceduri de imagistică. Utilizările indicate includ angiografia, venografia, urografia excretorie, cistouretrografia retrogradă, pielografia retrogradă sau ascendentă, colangiografia operativă, cu tub în T sau percutanată transhepatică, splenoportografia, artrografia; discografia, examinarea radiografică a tractului gastro-intestinal atunci când sulfatul de bariu este contraindicat (adică, suspectarea unei perforaţii a tractului GI), îmbunătăţirea adjuvantă a contrastului în CT a trunchiului (studiu cu dublu contrast) şi histerosalpingografia.

Ulei etiodat (Etiodol). Acest produs este un amestec de esteri etilici ai acizilor graşi iodaţi ai uleiului de mac, în principal sub formă de monoiodostearat de etil şi diiodostearat de etil. Conţine 37% iod legat organic, are o vâscozitate considerabil redusă în comparaţie cu derivaţii acidului triiodobenzoic şi nu este miscibil cu plasma. Etiodolul este indicat pentru utilizare ca mediu radioopac pentru histerosalpingografie şi limfografie.

Iodipamidă Meglumină. Iodipamida este un dimer ionic solubil în apă care este administrat ca sare de meglumină în combinaţie cu diatrizoat de meglumină ca produs comercial, Sinografin. Iodipamida are un conţinut de iod legat de 50%. Utilizarea intravenoasă a fost asociată cu efecte adverse semnificative, iar produsul este acum indicat numai pentru utilizare în histerosalpingografie.

lodixanol (Visipaque). Lodixanolul este un dimer vâscos, izomolar, neionic, solubil în apă, cu un conţinut de iod de 49%. Este formulat ca o soluţie izotonică pentru injecţie intravasculară şi este indicat pentru urografie excretorie, angiografie şi proceduri CT.

Iohexol (Omnipaque). Iohexolul este un monomer neionic, cu osmolar scăzut, cu un conţinut de iod de 46%. Iohexolul este unul dintre puţinii agenţi de contrast iodat indicaţi pentru utilizare intratecală (mielografie). Numai concentraţiile selectate ale produsului au această indicaţie. Pe lângă mielografie, iohexolul este utilizat pe scară largă în urografia excretoră, angiografie şi procedurile CT. Concentraţiile specifice pot avea indicaţii suplimentare la adulţi şi/sau copii pentru artrografie, histerosalpingografie, pancreatografie retrogradă endoscopică, colangiopancreatografie, herniografie, cistouretrografie micţională, examinare orală prin trecere a tractului gastrointestinal sau CT a abdomenului.

Iopamidol (Isovue). Iopamidol este un monomer neionic, cu osmolar scăzut, cu 49% iod legat organic. Este indicat pentru utilizare în angiografie, urografie excretorie şi numeroase proceduri CT.

lopromidă (Ultravist). lopromida este un monomer neionic, cu osmolar scăzut, cu un conţinut de iod legat de 48%. Este indicat pentru utilizare în angiografie, urografie excretorie şi numeroase proceduri CT.

Iotalamat Meglumine (Conray). Iotalamatul de meglumină este un monomer ionic cu osmolar ridicat, cu un conţinut de iod legat de 47%. Conray este indicat pentru utilizare în angiografie, urografie excretorie, artrografie, colangiografie, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică şi diferite proceduri CT.

Ioversol (Optiray). Ioversolul este un monomer neionic, cu osmolar scăzut, cu un conţinut de iod legat de 47%. Este indicat pentru angiografie, urografie excretorie, ventriculografie şi diferite proceduri CT.

loxaglat (Hexabrix). Ioxaglatul este un dimer ionic cu osmolar ridicat, cu un conţinut de iod legat de 32%. Este formulat comercial ca un amestec de săruri de meglumină şi sodiu. Ioxaglatul este indicat pentru angiografie, urografie excretorie şi diferite proceduri CT.

loxilan (Oxilan). Ioxilanul este un monomer neionic, cu osmolar scăzut, cu un conţinut de iod legat de 48%. Este indicat pentru angiografie, urografie excretorie şi diferite proceduri CT.

Imagistica prin rezonanţă magnetică

RMN-ul este o metodă unică de imagistică medicală. Puterea RMN ca modalitate de imagistică este capacitatea sa de a detecta mici modificări în ţesuturile moi prin utilizarea radiaţiilor neionizante. Imaginile rafinate ale ţesuturilor moi produse de RMN sunt analoge cu imaginile în secţiune transversală ale corpului produse prin CT, beneficiul imaginilor RMN fiind realizate în orice plan dorit (coronal, axial, sagital, oblic etc.).

Când un pacient este plasat într-un câmp magnetic mare, puternic și uniform (Fig. 11.9), o populație de nuclee de hidrogen (protoni) din toate moleculele care conțin hidrogen se aliniază cu câmpul magnetic. Odată aliniate în câmpul magnetic, aceste nuclee se vor precesa (învârte ca un giroscop) cu o frecvență de spin caracteristică legată de puterea câmpului magnetic. Tesla (T) este unitatea oficială a intensității câmpului magnetic, iar RMN-ul este efectuat în mod normal între 0,5 și 1,5 T.

Prin direcționarea radiațiilor electromagnetice cu energie scăzută către o regiune definită a corpului pacientului, nucleii de hidrogen magnetizați, precesați, pot absorbi selectiv această energie pentru a deveni excitați. Excitația este realizată printr-o serie complexă de impulsuri de radiofrecvență la aceeași frecvență ca și nucleele de hidrogen care precedă. Fiecare explozie de energie înlocuiește orientarea magnetică a nucleelor care precesează. Când câmpul de energie de excitație este îndepărtat, nucleele deplasate vor pierde energia dobândită, revenind la echilibrul magnetic. Aceste nuclee în descompunere (adică, relaxante) emit o undă radio slabă, dar detectabilă (adică, semnal), a cărei putere și mod de relaxare pot fi folosite pentru a genera imagini medicale de diagnostic.

Momentul de achiziție a datelor de la nucleele relaxante este la fel de important ca și numărul de nuclei care sunt excitați în țesuturile observate. Detectarea timpurie de către receptor a semnalelor de protoni emise după întreruperea pulsului de radiofrecvență se numește secvență ponderată T1 (relaxare longitudinală sau spin-latice). Imaginile T1 au o rezoluție bună și sunt utile pentru obținerea de informații anatomice. Detectarea tardivă de receptor a semnalelor emise se numește secvență ponderată T2 (relaxare transversală sau spin-spin). Imaginile T2 sunt utile în identificarea patologiilor deoarece imaginile T2 au un contrast mai bun între apă (densitate mare de protoni) și țesutul moale (densitate de protoni relativ mai mică).43-45

AGENȚI DE CONTRAST DE REZONAnță MAGNETICĂ

Când o moleculă este plasată într-un câmp magnetic, ea prezintă o anumită susceptibilitate de a se magnetiza și o capacitate de a modifica câmpul magnetic al mediului imediat în care a fost plasată. Capacitatea unei substanțe de a produce magnetism suplimentar într-un câmp magnetic este cunoscută sub numele de susceptibilitate. Un vid are o susceptibilitate definită ca

Figura 11.9 • Schema schematică a unui sistem RMN care demonstrează impulsurile de radiofrecvență și câmpul magnetic puternic.

zero în comparaţie cu apa. Multe materiale nemetalice sunt diamagnetice; au susceptibilitate negativă şi induc câmpuri magnetice mai slabe în mediul local. Astfel de substanţe au în general electroni complet perechi. Se spune că materialele cu electroni care orbitează nepereche sunt paramagnetice, deoarece atunci când sunt plasate într-un câmp magnetic aplicat, ele întăresc câmpurile magnetice din vecinătatea lor. Mărimea influenţei paramagnetice este proporţională cu puterea câmpului aplicat. O substanţă cu mulţi electroni nepereche va fi superparamagnetică, deoarece produce un câmp magnetic suplimentar mai puternic. Materialele ferromagnetice au un număr foarte mare de electroni nepereche şi produc o magnetizare mare, suplimentară câmpului aplicat, care rămâne odată ce câmpul magnetic a fost îndepărtat.

Agenţii de contrast care conţin gadoliniu se bazează pe electronii neperechi pentru a produce modificări magnetice în moleculele de apă din apropiere. Aceşti agenţi paramagnetici scad în mod predominant timpul de relaxare T1 a ţesutului, ceea ce creşte intensitatea ţesutului pe imaginile ponderate în T1. Astfel de agenţi sunt cunoscuţi ca agenţi de contrast pozitiv, deoarece luminează ţesuturile asociate cu substanţa paramagnetică din apropiere.

Mulţi agenţi de contrast utilizaţi pentru RMN sunt agenţi paramagnetici extracelulari. Ionul metalic paramagnetic primar utilizat este gadoliniu, un element de pământ rar. Ionii de gadoliniu (Gd+3) se formează atunci când sunt preparaţi în acid clorhidric 0,05 M şi sunt extrem de eficienţi pentru creşterea ratelor de relaxare a protonilor din apă. Totuşi, ionul în sine este toxic pentru uz uman. Ionul se leagă rapid de situsurile de legare a proteinei ferice (Fe+3), în special transferină plasmatică, şi are un timp de înjumătăţire biologic lung de câteva săptămâni. În plus, ionul formează cu uşurinţă compuşi insolubili prin interacţiunea cu ionii endogeni, inclusiv fosfat, carbonat şi hidroxid.

În consecinţă, dezvoltarea agenţilor de contrast RMN cu gadoliniu sa concentrat în principal pe compuşii chelaţi care se eliberează rapid din organism prin rinichi şi prezintă o toxicitate minimă. Acestea includ gadobenat dimeglumină (MultiHance), gadodiamidă (Omniscan), gadopentetat dimeglumină (Magnevist), gadoteridol (ProHance) şi gadoversetamidă (Optimark).47

Toate complexele de gadoliniu intravenoase sunt hipertonice în comparaţie cu plasma. Cele mai frecvente efecte secundare sunt cefaleea, greaţa, ameţelile, distorsiunile gustului şi vasodilataţia. Un eveniment advers rar, fibroza sistemică nefrogenă, este mai probabil să apară la pacienţii cu insuficienţă renală acută sau cronică severă (< 30 ml/min). Rapoartele de după punerea pe piaţă au identificat un astfel de eveniment în urma administrării unice sau multiple de substanţe de contrast pe bază de gadoliniu. Aceste rapoarte nu au identificat întotdeauna un agent specific, iar administrarea repetitivă a aceloraşi sau a diferiţilor agenţi prezintă un risc similar dacă intervalul de timp dintre administrări împiedică eliminarea agentului de contrast din organism.48,49

Manganul (Mn2+) este puternic paramagnetic şi poate fi folosit pentru a forma complexe utilizate ca agenţi de contrast RMN. În acest moment, singurul compus de mangan

parenteral folosit la om este mangafodipirul trisodic. Acest compus este livrat în ţesuturile cu metabolism activ, cum ar fi pancreasul, cortexul renal, tractul gastro-intestinal, inima şi glandele suprarenale. Efectul mangafodipirului trisodic este de a reduce timpul de relaxare T1, ceea ce măreşte intensitatea semnalului pe imaginile ponderate în T1.

Coloizii superparamagnetici de oxid de fier (SPIO) conţin un miez cristalin compus din complecşi de oxid de fier. Miezul poate fi acoperit cu dextran, siloxani sau altă polizaharidă mare. Dimensiunea particulelor variază de la 1 la 10 m, iar caracteristicile lor biologice pot fi modificate prin schimbarea învelişului. Particulele mari se acumulează în ficat şi splină, în timp ce particulele mai mici rămân în circulaţie mai mult timp şi au tendinţa de a se agrega în ganglionii limfatici. Ferumoxizii şi ferumoxsilul sunt exemple de astfel de agenţi.

Deoarece principalul efect RMN al particulelor de oxid de fier este asupra imaginilor ponderate T2, acestea scad intensitatea semnalului ţesutului în care se acumulează. Astfel de agenţi de oxid de fier sunt cunoscuţi ca agenţi de contrast negativ, deoarece întunecă ţesuturile asociate cu acumularea de particule feromagnetice. Îmbunătăţirea imaginilor ponderate T1 este mai puţin dramatică, dar poate fi obţinută. Agenţii de contrast SPIO asigură îmbunătăţirea ficatului şi/sau splinei atunci când sunt injectaţi intravenos sau intestinului când sunt administraţi pe cale orală.50

Ferumoxizi (Feridex). Ferumoxides este un coloid apos de culoare neagră până la maro roşcat de particule SPIO asociate

cu dextran. Se administrează intravenos şi este preluat de celulele sistemului reticuloendotelial (RES). Este indicat pentru a îmbunătăţi imaginile ponderate T2 utilizate pentru evaluarea leziunilor hepatice. Ţesuturile hepatice cu funcţie RES scăzută îşi păstrează intensitatea obişnuită a semnalului, astfel încât contrastul dintre ţesutul anormal şi normal este îmbunătăţit.

Ferumoxsil (GastroMARK). Ferumoxsil este o suspensie apoasă tulbure, uşor vâscoasă, de culoare maro închis până la maro portocaliu, acoperită cu silicon, SPIO pentru administrare orală. Suspensia se distribuie în stomac şi intestinul subţire în decurs de 30 până la 45 de minute şi trece distal în intestinul gros în 4 până la 7 ore după ingestie. Este indicat pentru a îmbunătăţi delimitarea intestinului şi pentru a-l distinge de organele şi ţesuturile care sunt adiacente regiunilor superioare ale tractului gastro-intestinal. Utilitatea sa în regiunile GI distale este limitată de timpul de tranzit şi de diluţie. Ambele imagini ponderate T1 şi T2 pot fi îmbunătăţite cu ferumoxsil.

Gadobenat Dimeglumine (MultiHance). Gadobenat dimeglumină este o soluţie ionică, limpede, incoloră, care conţine gadoliniu. Această soluţie de sare are osmolalitate de 6,9 ori mai mare decât plasma. Este indicat pentru a îmbunătăţi vizualizarea leziunilor sistemului nervos central (SNC) asociate cu o barieră hemato-encefalică anormală sau cu o vascularizare anormală a creierului, coloanei vertebrale sau ţesuturilor asociate atunci când se utilizează secvenţe ponderate T1.

Gadodiamidă (Omniscan). Gadodiamida este un agent de contrast limpede, incolor până la uşor galben, pe bază de gadoliniu, indicat pentru vizualizarea leziunilor cu vascularizare anormală în SNC şi corp. Este un complex de gadoliniu neionic administrat prin injectare intravenoasă cu o osmolalitate de 2,8 ori mai mare decât cea a plasmei. Gadodiamida scade atat timpii de relaxare T1 cat si T2 in tesuturile unde este distribuita. În RMN clinic, efectul este în principal asupra timpului de relaxare T1, rezultând o creştere a intensităţii semnalului secvenţei ponderate T1.

Gadopentetat Dimeglumine (Magnevist). Gadopentetat dimeglumină este un agent de contrast ionic, limpede, incolor până la uşor galben, pe bază de gadoliniu, indicat pentru vizualizarea leziunilor cu vascularizare anormală în SNC şi corp. Această soluţie de sare are osmolalitate de 6,9 ori mai mare decât plasma. Ca şi alţi agenţi de contrast pe bază de gadoliniu, efectul clinic principal este asupra timpului de relaxare T1.

Gadoteridol (ProHance). Gadoteridolul este un agent de contrast neionic, limpede, incolor până la uşor galben, pe bază de gadoliniu, indicat pentru vizualizarea leziunilor cu vascularizare anormală la nivelul SNC, cap şi gât. Este o soluţie hipertonică cu o osmolalitate de 2,2 ori mai mare decât cea a plasmei. Îmbunătăţirea clinică a imaginilor are loc în primul rând atunci când se utilizează secvenţe ponderate T1.

Gadopentetat dimeglumină

Gadoversetamidă (OptiMARK). Gadoversetamidă un agent de contrast neionic, limpede, incolor până la uşor galben, pe bază de gadoliniu, indicat pentru vizualizarea leziunilor cu vascularizare anormală a SNC sau a ficatului. Este o soluţie hipertonică cu o osmolalitate de 3,9 ori mai mare decât cea a plasmei. Efectul clinic primar este asupra timpului de relaxare T1.

Mangafodipir trisodic (Teslascan). Mangafodipir trisodic este un chelat de mangan paramagnetic limpede până la galben închis pentru administrare intravenoasă. Manganul este distribuit în ficat şi pancreas şi scurtează timpul de relaxare ponderat T1. Este indicat pentru a detecta leziunile metastatice ale ficatului, leziunile pancreatice focale şi carcinomul hepatocelular.

Gadoversetamidă

Mangafodipir

Figura 11.10 • Un sistem portabil cu ultrasunete. (Retipărit cu permisiunea lui Bushberg, JT, et al.: The Essential Physics of Medical Imaging, a doua ed. Philadelphia: Lippincott Williams şi Wilkins, 2002.)

Imagistica cu ultrasunete

Imagistica de diagnosticare cu ultrasunete foloseşte unde sonore de înaltă frecvenţă de la 1 la 20 MHz pentru a produce imagini în secţiune transversală ale corpului. Un mic traductor portabil conectat la o unitate cu ultrasunete mai mare este folosit pentru a scana partea de interes a corpului (de exemplu, abdomenul), iar imaginile rezultate sunt afişate pe un monitor în timp real (Fig. 11.10). Imaginile pot fi stocate digital sau imprimate ulterior pe film. Diverse ţesuturi ale corpului reflectă undele sonore într-un mod caracteristic, iar ultrasunetele de diagnosticare sunt similare cu imagistica sonar utilizată de mamiferele acvatice şi submarine. Ţesuturile diferite (de exemplu, ficatul şi rinichiul drept) au proprietăţi acustice diferite. La interfaţa dintre ţesuturi cu proprietăţi acustice diferite, undele sonore sunt reflectate înapoi la traductor şi sunt afişate pe ecran, arătând ţesuturile precum şi interfaţa ţesutului. Din păcate, structurile care conţin gaze (plămâni, intestine), precum şi oasele fie absorb sau împrăştie majoritatea undelor sonore şi, de obicei, nu sunt fotografiate satisfăcător de ultrasunete. Organele solide (ficat, splină, rinichi), organele care conţin lichid (inima, vezica biliară, vezica urinară), vasele de sânge, ţesutul adipos şi muşchii, totuşi, sunt de obicei predispuse la imagistica sonografică de diagnostic.

Ecografia îşi găseşte aplicaţie pe scară largă în radiologie de diagnostic, obstetrică, ginecologie şi cardiologie, deoarece produce rezultate de diagnostic comparabile sau chiar superioare în unele cazuri altor tehnici imagistice care necesită utilizarea radiaţiilor ionizante. Aparatele cu ultrasunete sunt adesea portabile şi pot fi duse la patul pacientului. În plus, ultrasunetele de diagnosticare nu au efecte nocive cunoscute.

AGENŢI DE CONTRAST ULTRASUNETE

Agenţii de contrast nu sunt utilizaţi pentru majoritatea examinărilor cu ultrasunete de diagnostic. Deoarece ultrasunetele se bazează pe detectarea undelor sonore reflectate de interfeţele tisulare, gazele pot crea interfeţe acustice proeminente în apropierea ţesuturilor corpului şi pot fi adaptate pentru utilizare ca agenţi de contrast. Microbulele care conţin aer sau alte gaze care sunt introduse în fluxul sanguin, acţionează prin creşterea semnalului

ultrasunete reflectat din conţinutul vaselor sau din structurile alimentate de vase. Agenţii de contrast cu ultrasunete care se bazează pe microbule pot fi descrişi ca (a) microbule încapsulate, (b) lipozomi gazoşi sau (c) suspensii şi emulsii coloidale. Aceşti agenţi permit vizualizarea vaselor mici, identificarea vascularizaţiei tumorii, vizualizarea îmbunătăţită cu contrast a organelor solide şi vizualizarea îmbunătăţită a camerelor inimii şi a grefelor vasculare. Agenţii de contrast cu ultrasunete sunt în general foarte siguri. Sunt proiectate astfel încât să nu se formeze bule mari în corp (95% sau mai mult sunt <10 ^m) şi au durate de viaţă relativ scurte înainte de a se descompune şi de a se disipa. Descompunerea microbulelor are loc în timpul trecerii prin inimă şi plămâni şi limitează timpul de îmbunătăţire a imaginii benefice. Avertismentele recente privind reacţiile cardiopulmonare severe au dus la modificarea etichetei microsferelor cu ultrasunete.51

Perflutren (microsfere de proteine de tip A — microsfere optice sau lipidice — definiție). Perflutren (cunoscut și ca octafluorpropan) este un gaz volatil care reflectă eficient undele sonore. Acest gaz este încapsulat ca o microsferă de proteine sau lipide care este generată atunci când o soluție de proteine sau lipide este agitată cu gazul imediat înainte de utilizare. Suspensia de microsfere de culoare albă lăptoasă trebuie injectată la scurt timp după activare pentru creșterea maximă a contrastului. Învelișurile proteice constau în principal din albumină umană asociată cu cantități mici de N-acetiltriptofan și acid caprilic. Învelișurile lipidice constau dintr-un amestec de fosfolipide, dintre care unul este un fosfolipid de polietilen glicol. Microshperele perflutren sunt indicate în ecocardiogramele suboptimale pentru a îmbunătăți delimitarea granițelor ventriculare stângi.

Perflutren

Descrieţi două metode de dezintegrare radioactivă care nu produc particule nucleare încărcate. De ce sunt de dorit astfel de procese de dezintegrare pentru a produce imagini de diagnostic?

Un medic solicită o scanare de ventilaţie şi o scanare de perfuzie pentru un pacient cu suspiciune de embolie pulmonară. Ce radiofarmaceutice vor fi utilizate pentru această procedură şi cum se localizează acestea în regiunea de interes?

Care sunt proprietăţile radioizotopilor utilizaţi într-un test de stres cu izotop dublu?

Un lot de producţie de F-18 FDG este calibrat la 50 mCi/mL la 6 dimineaţa. Care este activitatea pe mililitru până la ora 10:30 mai târziu în aceeaşi zi?

Care sunt proprietăţile asociate cu raze X, RMN sau agenţi de contrast cu ultrasunete care oferă fiecărei clase caracteristicile de dorit pentru producerea de imagini de diagnostic?

REFERINȚE

Lamson III, M., Hotte, CE şi Ice, RD: J. Nucl. Med. Tehnol. 4:21-26, 1976.

Palmer, AJ, Clark, JC şi Goulding, RW: Int. J. Apl. Radiat. Isotopes 28:53-65, 1977.

Hamacher, K., Coenen, HH şi Stocklin, G.: J. Nucl. Med. 27:235, 1986.

Saha, GB: Fundamentele farmaciei nucleare, ed. a 5-a. New York, Springer-Verlag, 2004.

Kowalsky, RJ, şi Falen, SW: Radiofarmaceutice în farmacie nucleară şi medicină nucleară, a 2-a ed. Washington, DC, Asociaţia Farmaciştilor Americani, 2004.

Gambhir, SS, Czernin, J., Schwimmer, J., şi colab.: J. Nucl. Med. 42:1S-93S, 2001.

Brown, LC, Callahan, AP, Skidmore, MR, şi colab.: Int. J. Apl. Radiat. Isotopes 24(11):651-655, 1973.

O'Brien, P., Salacinski, H. şi Motevalli, M.: J. Am. Chim. Soc. 119:12695-12696, 1997.

Matzapetakis, M., Kourgiantakis, M., Dakanali, M., şi colab.: Inorg. Chim. 40(8):1734-1744, 2001.

Green, MA, şi Huffman, JC: J. Nucl. Med. 29:417-420, 1988.

Maceke, HR, Riesen, A. şi Ritter, W.: J. Nucl. Med. 30:1235-1239, 1989.

Jurisson, S., Berning, D., Jia, W., şi colab.: Chem. Apoc. 93:1137-1156,

1993.

Liu, S.: Chim. Soc. Rev. 33:445-461, 2004.

Baldwin, RM: Int. J. Radiat. Aplic. Instru. Partea A. Apl. Radiat. Isotopes 37:817-821, 1986.

Ziessman, HA, O'Malley, JP şi Thrall, JH: Medicina nucleară: cerinţele în radiologie, ed. a 3-a. Philadelphia, PA, Elsevier Mosby, 2006.

Macklis, RM: Semin. Radiat. Oncol. 17(3):176-183, 2007.

Schwochau, K.: Angew. Chim. Int. Ed. Engl. 33(22):2231-2350,

1994.

Eckelman, WC, Stiegman, J. şi Paik, CH: Chimie radiofarmaceutică. În Harbert, JC, Eckelman, WC şi Neumann, RD (eds.). Medicina nucleara: diagnostic si terapie. New York, Thieme Medical Publishers, 1996, pp. 213-266.

Mazzi, U., Schibli, R., Pietzsch, HJ, et al.: Technetium in medicine. În Zolle, I. (ed.). Tehneţiu-99m Farmaceutice: Pregătire şi control al calităţii în medicina nucleară. New York, Springer Berlin Heidelberg, 2007, p. 7-58.

Zolle, I., Bremer, PO şi Jănoki, G.: Monografii ale produselor farmaceutice Tc-99m. În Zolle, I. (ed.). Tehneţiu-99m Farmaceutice: Pregătire şi control al calităţii în medicina nucleară. Berlin, Springer, 2007, p. 173-337.

Taylor, A., Hansen, L., Eshima, D., şi colab.: J. Nucl. Med. 38(5):821-826, 1997.

Loberg, MD, şi Fields, AT: Int. J. Apl. Radiat. Isotopes 29(3):167-173, 1978.

Costello, CE, Brodack, JW, Jones, AG, şi colab.: J. Nucl. Med. 24(4):353-355, 1983.

Dewanjee, MK: Semin. Nucl. Med. 20(1):5-27, 1990.

Banerjee, SR, Maresca, KP, Francesconi, L., et al.: Nucl. Med. Biol. 32:1-20, 2005.

Hjelstuen, OK: Analyst 120:863-866, 1995.

Arbab, SA, Koizumi, K., Toyama, K., şi colab.: J. Nucl. Med. 39(2):266-271, 1998.

Moretti, JL, Rapin, JR, Saccavini JC, et al.: Int. J. Nucl. Med. Biol. 11(3-4):270-274, 1984.

Kubiatowicz, DO, Bolles, TF, Nora, JC, et al.: J. Pharm. Sci. 68(5):621-623, 1979.

Williams, BS, Hinkle, GH, Douthit, RA, şi colab.: J. Nucl. Med. Tehnol. 27(4):309-317, 1999.

Mariani, G., Moresco, L., Viale, G., et al.: J. Nucl. Med. 42:1198-1215, 2001.

Mariani, G., Gipponi, M., Moresco, L., şi colab.: J. Nucl. Med. 43:811-827, 2002.

Kelly, JD, Forster, AM, Higley, B., şi colab.: J. Nucl. Med. 34(2):222-227, 1993.

Jain, D.: Semin. Nucl. Med. 35(3):221-236, 1999.

Lebowitz, E. şi Greene, MW: Producţia de radiotaliu de înaltă puritate. Brevetul SUA 3993538, 1976; http://www.freepatentsonline .com/3993538.html, accesat 10/15/2007.

Pandit-Taskar, N., Grewal, RK şi Strauss, HW: Sistemul cardiovascular. În Christian, PE şi Waterstram-Rich, KM (eds.) Nuclear Medicine and PET/CT: Technology and Techniques, a 6-a ed. St. Louis, Mosby Elsevier, 2007, p. 479-512.

Jacobsson, BF, Jorulf, H., Kalantar, MS, şi colab.: Radiology 167:601-605, 1988.

Krause, W. şi Schneider, PW: Chimia agenţilor de contrast cu raze X. În Krause, W. (ed.). Agenţi de contrast II: imagistică optică, cu ultrasunete, cu raze X şi radiofarmaceutice. Berlin, Springer-Verlag, 2002, p. 107-150.

Tramer, MR, von Elm, E., Loubeyre, P., et al.: BMJ 333:675, 2006 doi:10.1136/bmj.38905.634132.AE (publicat la 31 iulie 2006).

Idee, JM, Pines, E., Prigent, P., et al.: Fundam. Clin. Pharmacol. 19(3):263-281, 2005.

Morcos, SK, Dawson, P., Pearson, JD, şi colab.: Eur. J. Radiol. 29(1):31-46, 1998.

Maddox, TG: Am. Fam. Physician 66(7):1229-1234, 2002.

Erkonen, WE: Radiografie, tomografie computerizată, imagistică prin rezonanţă magnetică şi ultrasonografie: principii şi indicaţii. În Erkonen, WE (ed.). Radiologie 101: Bazele şi Fundamentele Imagisticii. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005,

pp. 1-16.

Weissleder, R., Wittenberg, J., Harisinghani, MG, et al.: Primer of Diagnostic Imaging, ed. a 4-a. Philadelphia, Mosby, 2007.

Bushberg, JT, Seibert, JA şi Leidholdt, EM, Jr.: Fizica esenţială a imagisticii medicale, ed. a 2-a. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Tweedle, MF, Wedeking, P. şi Kumar, K.: Invest. Radiol. 30:372-380, 1995.

Lin, S. şi Brown, JJ: J. Magn. Reson. Imagistica 25:884-899, 2007.

Marckmann, P., Skov, L., Rossen, K., şi colab.: J. Am. Soc. Nefrol. 17(9):2359-2362, 2006.

Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente, Avertisment important privind medicamentele pentru agenţii de contrast pe bază de gadoliniu; http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/gadolinium_DHCP.pdf, accesat la 10/09/2007.

Bonnemain, B.: Oxizii de fier superparamagnetici. În Dawson, P., Cosgrove, DO şi Grainger, RG (eds.). Manual de contrast media. Oxford, Marea Britanie, Isis Medical Media, 1999, pp. 373-378.

Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente. Agenţi de contrast cu microbule (comercializaţi ca Definity (Perflutren Lipid Microsphere) Injectable Suspension and Optison (Perflutren Protein-Type A Microspheres for Injection), http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/microbubbleHCP.htm, accesat 20/100715/200715.

LECTURĂ SELECTATĂ

Bushberg, JT, Seibert, JA şi Leidholdt, EM, Jr.: Fizica esenţială a imagisticii medicale, ed. a 2-a. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Christian, PE şi Waterstram-Rich, KM: Medicină nucleară şi PET/CT: Tehnologie şi tehnici, ed. a 6-a. St. Louis, Mosby Elsevier, 2007.

Dawson, P., Cosgrove, DO şi Grainger, RG: Textbook of Contrast Media. Oxford, Marea Britanie, Isis Medical Media, 1999.

Erkonen, WE: Radiologie 101: Bazele şi Fundamentele Imagisticii. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Hall, EJ şi Giaccia, AJ: Radiobiologie pentru radiolog, ed. a 6-a. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Harbert, JC, Eckelman, WC şi Neumann, RD: Medicină nucleară: diagnostic şi terapie. New York, Thieme Medical Publishers, 1996.

Huda, W. şi Slone, RM: Review of Radiologic Physics, Ed. a II-a. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Kowalsky, RJ, şi Falen, SW: Radiofarmaceutice în farmacie nucleară şi medicină nucleară, a 2-a ed. Washington, DC, Asociaţia Farmaciştilor Americani, 2004.

Krause, W.: Agenţi de contrast I: Imagistica prin rezonanţă magnetică. Berlin, Springer-Verlag, 2002.

Krause, W.: Agenţi de contrast II: Imagistica optică, cu ultrasunete, cu raze X şi radiofarmaceutice. Berlin, Springer-Verlag, 2002.

Krause, W.: Contrast Agents III: Radiopharmaceuticals: From Diagnosis to Therapeutics. Berlin, Springer-Verlag, 2005.

Lombardi, MH: Radiation Safety in Nuclear Medicine, ed. a 2-a. Boca, Raton, CRC Press, 2007.

Saha, GB: Fundamentele farmaciei nucleare, ed. a 5-a. New York, Springer-Verlag, 2004.

Sandler, MP, Coleman, RE, Patton, JA, et al.: Diagnostic Nuclear Medicine, ed. a 4-a. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Weissleder, R., Wittenberg, J., Harisinghani, MG, et al.: Primer of Diagnostic Imaging, ed. a 4-a. Philadelphia, Mosby, 2007.

Ziessman, HA, O'Malley, JP şi Thrall, JH: Medicină nucleară:

Cerinţele în radiologie, ed. a III-a. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2006.

Zolle, I.: Technetium-99m Pharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine. Berlin: Springer, 2007.

SITE-URI WEB DE INTERES

Bracco Diagnostics,

http://www.bracco.com

Covidien Imaging,

http://www.imaging.mallinckrodt.com

DRAXIMAGE,

http://www.draximage.com

GE Healthcare,

http://md.gehealthcare.com

Imagistica medicală Lantheus,

http://www.radiopharm.com

Farmalucență,

http://www.pharmalucence.com

Farmacia nucleară,

http://nuclearpharmacy.uams.edu

CAPITOLUL 12

Depresive ale sistemului nervos central

SHENGQUAN LIU

Deşi creierul este, fără îndoială, cel mai minunat organ complex, este posibil să se distileze modul în care funcţionează în două forţe opuse; excitaţie şi inhibiţie (depresivă). Depresivele sistemului nervos central (SNC) sunt medicamente care pot fi utilizate pentru a încetini sau „deprima" funcţiile SNC. Deşi mulţi agenţi au capacitatea de a deprima funcţia SNC, depresoarele SNC discutate în acest capitol includ doar anxiolitice, sedative-hipnotice şi antipsihotice.

Există o oarecare suprapunere între primele două grupuri. Ei au adesea mai multe caracteristici structurale în comun şi, de asemenea, au adesea cel puţin un mod de acţiune, modularea pozitivă a acţiunii acidului y-aminobutiric (GABA) la complexul receptor GABAA. Lista medicamentelor anxiolitice, sedative şi hipnotice este una scurtă - benzodiazepine, medicamente Z, barbiturice şi un grup divers.

Medicamentele antipsihotice - cunoscute anterior ca medicamente neuroleptice, medicamente antischizofrenice sau tranchilizante majore - sunt utilizate în tratamentul simptomatic al tulburărilor de gândire (psihoze), în special schizofreniile. Antipsihoticele sunt grupate în categorii tipice şi atipice. Ambele categorii au o caracteristică comună, o structură asemănătoare dopaminei (DA), adesea substituită hidrofob. Această caracteristică poate fi legată de acţiunea cel mai frecvent citată a acestor agenţi, antagonismul competitiv al DA la D2 sau ocazional receptorii D3 sau D4 din sistemul limbic. Diferenţele fundamentale dintre antipsihoticele tipice şi cele atipice sunt că agenţii atipici sunt (a) mai puţin predispuşi să producă simptome extrapiramidale (EPS), deoarece sunt mai puţin capabili să blocheze receptorii D2 striaţi faţă de receptorii limbici D2 şi D3 şi (b) mai activi împotriva simptomelor negative (retragere socială, apatie, anhedonie).

O ANXIOLITIC, SEDATIV ŞI

AGENŢI HIPNOTICI

Pe lângă benzodiazepine, barbiturice şi un grup divers, multe medicamente aparţinând altor clase farmacologice pot avea una sau mai multe dintre activităţile anxiolitice, sedative şi hipnotice. O clasificare arbitrară a acestor agenţi este următoarea:

Modulatori ai receptorilor GABAA

• Benzodiazepinele sunt agenţi anxiolitici şi hipnotici foarte eficienţi (de exemplu, diazepam, clordiazepoxid, prazepam, clorazepat, oxazepam, alprazolam, flurazepam, lorazepam, triazolam, temazepam, estazolam şi quazepam). Ele se leagă de situsurile de legare a benzodiazepinei de pe receptorul GABAA (cunoscut şi ca receptor de benzodiazepină [BzR]). Aceştia sunt uneori numiţi agonişti ai receptorilor de benzodiazepină (BzRA).

Hipnotice non-benzodiazepine (medicamente Z): imidazopiridină (zolpidem), pirazolopirimidină (zaleplon) şi ciclopirolonă (zopiclonă şi enantiomerul său [S]-[+] eszopiclonă).

Barbituricele, inclusiv amobarbital, aprobarbital, butabarbital, pentobarbital, fenobarbital şi secobarbital sunt în mare parte învechite şi înlocuite de benzodiazepine. Utilizarea lor este acum limitată la anestezie şi tratamentul epilepsiei.

Anestezice generale şi etanol.

Agonişti ai receptorului melatoninei-1 (MT1). Un nou medicament în acest domeniu este ramelteon (Rozerem).1 În prezent, 10 medicamente aprobate de Food and Drug Administration (FDA) pentru insomnie includ nouă BzRA (cinci benzodiazepine, patru nonbenzodiazepine) şi ramelteon.

Azaspirodecanedione atipice: Buspirona este un agonist parţial al receptorului 5-hT1A şi un anxiolitic. Este mai puţin sedativ şi are mai puţin potenţial de abuz.

Diverse medicamente precum hidratul de cloral, meprobamatul şi glutetimida nu mai sunt recomandate, dar folosite ocazional.

Antipsihotice şi anticonvulsivante. S-a propus că DA are un rol facilitator şi activ în ciclul somn-veghe. Trezirea pare a fi o stare menţinută prin activarea receptorului D2, în timp ce blocarea receptorului D2 pare să provoace sedare.

Antidepresive: multe antidepresive provoacă sedare, dintre care trazodona, doxepina şi mirtazapina s-au dovedit a fi eficiente în tratamentul insomniei la pacienţii cu depresie. Mai mulţi inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inclusiv escitalopramul, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina şi sertralina, au devenit terapia de primă linie pentru unele tulburări de anxietate în anii 1990, deoarece nu sunt la fel de dependente ca benzodiazepinele.

H1-antihistaminice sedative: difenhidramină şi doxilamină:

Difenhidramina este uneori folosită ca somnifere, în special pentru copiii trezi. Se propune ca histamina să aibă o implicare în starea de veghe şi somnul cu mişcarea rapidă a ochilor (REM). Funcţiile legate de histamină din SNC sunt reglate la situsurile postsinaptice atât de receptorii H1 cât şi de receptorii H2, în timp ce receptorii H3 par a fi un autoreceptor presinaptic care reglează sinteza şi eliberarea histaminei. Agoniştii receptorilor H1 şi antagoniştii receptorului H3 cresc starea de veghe, în timp ce antagoniştii receptorilor H1 şi agoniştii receptorului H3 au efectul opus. Un alt exemplu de antihistaminice H1 este doxilamina.

-Antagoniştii adrenoceptorilor (de exemplu, propranololul) sunt uneori folosiţi de actori şi muzicieni pentru a reduce simptomele fricii de scenă, dar utilizarea lor de către jucătorii de snooker pentru a minimiza tremorul este interzisă ca nesportiv.

Noi zone explorate pentru agenţii care favorizează somnul:

Agonişti ai receptorului de adenozină-2A (A2A) (adenozina este un posibil agent endogen care produce somn).

Linoleamida şi 9,10-octadecenoamida sunt posibili agenţi endogeni care produc somn şi sunt modulatori pozitivi ai receptorilor gAbAa.2

Anandamida este un canabinoid endogen care ar putea fi folosit ca element de căutare pentru noi hipnotice.

Sunt revizuite proprietăţile şi efectele secundare ale hipnoticelor aprobate de FDA şi ale hipnoticelor utilizate în mod obişnuit, dar nu aprobate de FDA.3,4 Medicamentele mai vechi sedative-hipnotice deprimă SNC într-o manieră dependentă de doză, producând progresiv calmare sau somnolenţă (sedare), somn, inconştienţă, moarte chirurgicală, anestezie şi eventual depresie cardiovasculară. Deşi mulţi factori influenţează profilul farmacocinetic al sedativelor şi hipnoticelor, deoarece majoritatea sunt sub formă neionizată la pH fiziologic, lipofilitatea lor ridicată este un factor important pentru următoarele proprietăţi. (a) Cele mai multe dintre ele sunt absorbite bine din tractul gastrointestinal (GI), cu o bună distribuţie la creier. Această proprietate este responsabilă pentru apariţia rapidă a efectelor asupra SNC ale triazolamului, tiopentalului şi hipnoticelor mai noi. (b) Multe sedative-hipnotice traversează bariera placentară în timpul sarcinii. (c) Sunt detectabile şi în laptele matern. (d) Unele medicamente cu cea mai mare lipofilitate au o durată scurtă de acţiune din cauza redistribuirii lor. (e) Majoritatea medicamentelor din această clasă au o legătură puternică cu proteine. (f) Metabolizarea către mai mulţi metaboliţi solubili în apă este necesară pentru eliminarea lor din organism. Astfel, principalul mijloc de eliminare a benzodiazepinelor este metabolismul, iar cele mai multe dintre ele sunt metabolizate pe scară largă. În consecinţă, durata lor de acţiune depinde în principal de rata metabolismului şi dacă metaboliţii lor sunt activi. Benzodiazepinele sunt cele mai importante medicamente din ambele grupuri; prin urmare, cele două grupuri sunt discutate împreună în prima secţiune.

Receptori GABAa, benzodiazepine şi compuşi înrudiţi

Sistemul GABA (deficienţa activităţii GABA în SNC) este important în patofiziologia anxietăţii şi insomniei. GABA este cel mai comun şi cel mai important neurotransmiţător inhibitor (NT) din creier şi îşi exercită acţiunea inhibitorie rapidă mai ales prin receptorii GABA. Se ştie că activează două tipuri de receptori, receptorii ionotropi GABAA şi GABAC şi receptorul metabotropic GABAB. Receptorul GABAA este ţinta multor anxiolitice şi agenţi sedative-hipnotici, inclusiv benzodiazepine, barbiturice, zolpidem, zaleplon, eszopiclonă, steroizi, agenţi anticonvulsivante şi multe alte medicamente care se leagă la diferite locuri de legare ale receptorilor GABAA din membranele neuronale din SNC. La activare, influxul Cl este crescut şi membrana devine hiperpolarizată, rezultând inhibarea neuronală.

Receptorul GABAA există ca subunităţi transmembranare heteropentomerice dispuse în jurul unui canal central de ioni de clorură (Cl). Cele cinci subunităţi polipeptidice (fiecare subunitate are un domeniu N-terminal extracelular, patru domenii care se întinde pe membrană şi o buclă intracelulară) care alcătuiesc împreună structura receptorilor GABAA provin din familiile de subunităţi a, f3, y, 8, s, ^, p şi £. Există şase izoforme ale «-polipeptidei (a1-«6), patru dintre [3 cu două variante de îmbinare şi trei dintre y cu două variante.

Majoritatea receptorilor constau din combinaţii a, [3 şi y. Dintre acestea, a1, [32 şi y2 sunt cele mai frecvente. Cea mai comună combinaţie de receptor GABA pentomeric include două subunităţi a1, două j82 şi o subunitate y2. Alte combinaţii foarte exprimate sunt a2, ^2, ?2 şi O'2, ^3» T2.

Compoziţia subunităţii receptorilor are o mare influenţă asupra răspunsului la benzodiazepine şi alţi liganzi. Multiplicitatea subunităţilor are ca rezultat eterogenitatea receptorilor GABAA şi este responsabilă, cel puţin parţial, de diversitatea farmacologică a efectelor benzodiazepinei. De exemplu, subunităţile a, [3 şi y conferă sensibilitate la benzodiazepină la receptori, în timp ce subunităţile a şi [3 conferă sensibilitate la barbiturice la receptori. Locul de recunoaştere a benzodiazepinei se află la capătul N-terminal extracelular al subunităţilor ay, a2, «3 şi a5. Studiile sugerează că subunităţile a1 sunt necesare pentru efectele hipnotice, amnezice şi posibil anticonvulsivante ale benzodiazepinelor, în timp ce subunităţile a2 sunt necesare pentru efectele anxiolitice şi miorelaxante ale benzodiazepinelor. Mutaţia la arginină a unui rest de histidină al subunităţii receptorului GABAA face ca receptorii care conţin acea subunitate să fie insensibili la efectele hipnotice de intensificare ale diazepamului. Întrucât, dacă arginina înlocuieşte histidina într-o subunitate a2, efectul anxiolitic al benzodiazepinelor se pierde.5 În plus, subunităţile a3 şi a5 pot fi implicate în alte acţiuni ale benzodiazepinelor; subunităţile a4 sau a6 nu răspund la benzodiazepine.

Deşi domeniul de legare al benzodiazepinelor este considerat a fi în domeniul N-terminal al subunităţii a, benzodiazepinele necesită, de asemenea, o subunitate y2 pentru majoritatea efectelor alosterice pozitive. Resturile de aminoacizi din subunitatea a1 care au fost identificate ca situsuri de legare cheie în situsul de legare a benzodiazepinei sunt His 101, Tyr 161, Thr 162, Gly 200, Ser 204, Thr 206 şi Val 211. În subunitatea y, Phe 77,5, a fost identificat7-122.

Atunci când benzodiazepinele se leagă la un site de recunoaştere a benzodiazepinei, unul dintre câteva situsuri alosterice care modulează efectul legării GABA la receptorii GABAA localizaţi pe complexul receptorului GABA, benzodiazepinele induc modificări conformaţionale (alosterice) în situsul de legare a GABA, crescând astfel afinitatea receptorului pentru GABA. Ca rezultat, frecvenţa deschiderilor canalului Cl este crescută faţă de cea rezultată din legarea GABA singur şi celula este în continuare hiperpolarizată, producând o scădere mai pronunţată a excitabilităţii celulare. Benzodiazepinele par să nu aibă efect direct asupra complexului GABAA sau ionoforului.

Câţiva agenţi mai noi care au caracteristici structurale în mare măsură legate de benzodiazepine, inclusiv imidazopiridine (zolpidem), pirazolopirimidine (zaleplon) şi ciclopirolonă (eszopiclonă), pot acţiona ca modulatori pozitivi la locul de recunoaştere a benzodiazepinei a1 selectiv, cu mai puţine efecte secundare.

Benzodiazepinele şi compuşii înrudiţi pot acţiona ca agonişti, antagonişti sau agonişti inversi la nivelul benzodiazepinelor.

H

0

Flumazenil (Romazicon)
Un imidazobenzodiazepinonă
A antagonist BZR

situs de legare pe receptorul GABAa. Majoritatea benzodiazepinelor clasice sunt modulatori pozitivi (agonisti), multe probabil neselectiv pentru toate subtipurile de receptori care raspund la benzodiazepine. S-a afirmat că unele sunt relativ selective ca medicamente T şi anticonvulsivante. Unele jB-carboline sunt modulatori negativi (agonişti inversi) la situsurile modulatoare ale benzodiazepinei. Modulatorii negativi diminuează efectul pozitiv al GABA asupra fluxului de clorură. La animalele întregi, acestea par să crească anxietatea, să producă atacuri de panică şi să îmbunătăţească memoria. Există, de asemenea, compuşi care pot ocupa locurile modulatoare ale benzodiazepinei, nu au nici un efect asupra fluxului de clorură în sine şi blochează modulatorii pozitivi şi negativi. Ei au fost numiţi diferit antagonişti, modulatori zero şi modulatori alosterici neutralizanţi. Un astfel de compus, flumazenil, este utilizat clinic pentru a contracara efectul sedativ al benzodiazepinelor şi supradozajul cu benzodiazepine.

În plus faţă de situsurile modulatoare alosterice ale benzodiazepinei, există şi alte situsuri alosterice care recunosc, respectiv, barbiturice, anestezice de inhalare, alcooli, propofol (locuri separate) şi neurosteroizi. Convulsivii picrotoxina şi pentilenetrazolul au locuri de legare clare pe receptorii GABA.

Domeniul benzodiazepinelor a fost deschis odată cu sinteza clordiazepoxidului de către Sternbach şi descoperirea proprietăţilor sale farmacologice unice de către Randall.13

Clordiazepoxidul (vezi discuţia despre compuşi individuali) este o 2-amino benzodiazepină, iar alţi compuşi amino au fost sintetizaţi. Când s-a descoperit că clordiazepoxidul este metabolizat rapid într-o serie de benzodiazepin-2-one active (vezi schema generală a relaţiilor metabolice), totuşi, accentul s-a mutat pe sinteza şi testarea celui din urmă grup. Majoritatea benzodiazepinelor sunt 5-aril-1,4-benzodiazepine şi conţin o grupare carboxamidă în structura inelului diazepinică cu şapte membri. Relaţiile empirice structură-activitate (SAR) pentru activitatea antianxietă au fost tabulate pentru acest grup (afirmaţii analoge se aplică pentru grupul mai vechi de 2 amino).13,14 Este, de asemenea, revizuit SAR cantitativ comparativ pe compuşii nonbenzodiazepinici.15 Următoarea structură generală ajută la vizualizarea acesteia (Fig. 12.1).

Inelul aromatic sau heteroaromatic A este necesar pentru activitatea care poate participa la stivuirea kk cu resturile de aminoacizi aromatici ale receptorului. Pentru activitate este necesar un substituent electronegativ în poziţia 7 şi, cu cât este mai electronegativ, cu atât activitatea este mai mare. Poziţiile 6, 8 şi 9 nu trebuie înlocuite. Un inel fenil C în poziţia 5 promovează activitatea. Dacă această grupare fenil este orto (2') sau diorto (2',6') substituită cu grupări atrăgătoare de electroni, activitatea este crescută. Pe de altă parte, substituţia para scade foarte mult activitatea. În inelul de diazepină B, saturaţia legăturii duble 4,5 sau o deplasare a acesteia în poziţia 3,4 scade activitatea. Substituţia alchil la poziţia 3 scade activitatea; substituţia cu un 3-hidroxil nu. Prezenţa sau absenţa grupării 3-hidroxil este importantă farmacocinetic. Compuşii fără gruparea 3-hidroxil sunt nepolare, 3-hidroxilaţi în ficat lent până la activ

metaboliţi hidroxil şi au timpi de înjumătăţire general lungi. În

H-acceptând grupa T activitatea

Grupa 2-C=O este importantă pentru activitate

Inelul T de trazol sau imidazol 1,2-condensat activitatea

'j substituirea cu o grupare 3-OH activitatea
cu gruparea 3-OH:

k polar, uşor convertit în glucuronida 7 DOA excretată

” fără grupare 3-OH;

nepolar, suferă oxidare hepatică şi metabolit activ -^7 DOA

Activitatea grupării 5-fenil T

2' sau 2', 6' substituit cu activitate EWG 7

4' substituţie 77 activitate

Figura 12.1 • Structura generală şi SAR al benzodiazepinelor.

dimpotrivă, compuşii 3-hidroxil sunt mult mai polari, transformaţi rapid în 3-glucuronide inactive, care sunt excretaţi în urină şi, astfel, sunt de scurtă durată (Fig. 12.1). Funcţia 2-carbonil este importantă pentru activitate, la fel ca atomul de azot din poziţia 1. Lanţurile laterale N1-alchil sunt tolerate. Este necesară o grupare care acceptă protoni la C2 şi poate interacţiona cu reziduul de histidină (ca donor de protoni) în situsul de legare a benzodiazepinei al receptorului GABAa. Alte cicluri triazol sau imidazol capabile de legare H pot fi fuzionate pe poziţiile 1 şi 2 şi cresc activitatea.

Cercetări suplimentare au produs compuşi cu un inel triazolo condensat, reprezentaţi de triazolam şi alprazolam. A urmat, de asemenea, midazolam, cu un inel imidazolo fuzionat. Aceşti compuşi au acţiune scurtă deoarece sunt metabolizaţi rapid prin a-hidroxilarea substituentului metil pe ciclul triazolo sau imidazolo (analogi oxidării benzilice). Metabolitul activ a-hidroxilat rezultat este rapid inactivat prin glucuronidare. Compuşii sunt, de asemenea, metabolizaţi prin 3-hidroxilare a inelului benzodiazepin. În mod interesant, o grupare care atrage electroni în poziţia 7 nu este necesară pentru activitate în unii dintre aceşti compuşi.

Proprietăţile fizico-chimice şi farmacocinetice ale benzodiazepinelor afectează foarte mult utilitatea lor clinică. Majoritatea benzodiazepinelor sunt lipofile, în formă neionizată şi astfel bine absorbite din tractul gastro-intestinal, în timp ce compuşii mai polari (de exemplu, cei cu o grupare 3-hidroxil) tind să fie absorbiţi mai lent decât compuşii mai lipofili.

Aceste medicamente tind să fie puternic legate de proteinele plasmatice; în general, cu cât medicamentul este mai lipofil, cu atât legarea este mai mare. Cu toate acestea, ele nu concurează cu alte medicamente legate de proteine. Ele sunt, de asemenea, foarte eficient distribuite creierului. În general, cu cât compusul este mai lipofil, cu atât este mai mare distribuţia către creier, cel puţin iniţial. Când diazepamul este utilizat ca anestezic, iniţial se distribuie în creier şi apoi se redistribuie în locurile din afara creierului. Benzodiazepinele

sunt metabolizate extensiv. Metabolismul benzodiazepinelor a fost studiat mult.16,17 Unele dintre relaţiile metabolice majore sunt prezentate în Figura 12.2. Metaboliţii unor benzodiazepine nu numai că sunt activi, dar au şi un timp de înjumătăţire lung, astfel încât aceste medicamente au acţiune lungă. Multe benzodiazepine sunt metabo

lizate de citocromul P450 (CYP) 3A4 şi CYP2C19. Inhibitorii CYP3A4 (eritromicină, claritromicină, ritonavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă şi sucul de grapefruit) le pot afecta metabolismul. Cu toate acestea, ele nu induc metabolismul altor medicamente. Prin urmare, medicamentele au mai puţine interacţiuni medicamentoase decât barbituricele. În plus, au un potenţial de abuz mai mic şi o marjă de siguranţă mult mai mare decât barbituricele.

BENZODIAZEPINE

Clordiazepoxid clorhidrat, Farmacopeea Statelor Unite (USP). Clordiazepoxid clorhidrat, 7-clor-2-(metilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepină

oxid monoclorhidrat (Librium), este bine absorbit după administrarea orală. Nivelurile plasmatice maxime sunt atinse în 2 până la 4 ore. Timpul de înjumătăţire al clordiazepoxidului este de 6 până la 30 de ore. N-demetilarea şi hidroliza grupării amidino condensate sunt rapide şi extinse, producând demoxepam ca metabolit major. Demoxepamul poate suferi patru sorti metabolice diferite. Este convertit în principal în metabolitul său activ nordazepam, care este, de asemenea, un metabolit activ major al diazepamului, clorazepatului şi prazepamului. Nordazepam, la rândul său, este convertit în principal în oxazepam activ (comercializat separat), care s-a conjugat cu glucuronida excretată. Datorită timpului lung de înjumătăţire al medicamentului părinte şi al metaboliţilor săi activi, acest medicament are acţiune prelungită şi se reduce de la sine. Ca şi în cazul diazepamului (vezi infra), administrarea repetată de clordiazepoxid poate duce la acumularea medicamentului părinte şi a metaboliţilor săi activi şi, astfel, poate provoca sedare excesivă.

Diazepam, USP. Diazepamul, 7-clor-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-onă (Valium), este prototip şi a fost primul membru al grupului benzodiazepin-2-onă care a fost introdus. Este foarte lipofil şi este astfel absorbit rapid şi complet după administrarea orală. Concentraţia maximă în sânge are loc în 2 ore şi eliminarea este lentă, cu un timp de înjumătăţire de aproximativ 46 de ore. Ca şi în cazul clordiazepoxidului, diazepamul este metabolizat prin N-demetilare la nordazepam activ, care este 3-hidroxilat la oxazepam activ (vezi infra) şi apoi metabolizat conform schemei generale (Fig. 12.2). Ca şi clordiazepoxidul, administrarea repetată de diazepam duce la acumularea unui nordazepam activ,

nordazepam de către CYP2C19 şi CYP3A4. Cimetidina, prin inhibarea CYP3A4, scade metabolismul şi clearance-ul diazepamului. Astfel, medicamentele care afectează activitatea CYP2C19 sau CYP3A4 pot modifica cinetica diazepamului. Deoarece clearance-ul diazepamului este scăzut la vârstnici şi la pacienţii cu insuficienţă hepatică, poate fi justificată o reducere a dozei. Este utilizat pe scară largă pentru mai multe stări de anxietate şi are o gamă largă suplimentară de utilizări (de exemplu, ca anticonvulsivant, premedicaţie în anestezie şi în diferite tulburări spastice).

Prazepam, USP. Prazepam, 7-clor-1-(ciclopropil-metil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-onă (Verstran), are un timp de înjumătăţire general lung. Are loc o N-dealchilare extinsă pentru a produce nordazepam activ. 3-Se produce hidroxilarea atât a prazepamului, cât şi a nordazepamului.

Prazepam

Halazepam, USP. Halazepamul, 7-clor-1,3-dihidro-5-fenil-1(2,2,2-trifluoretil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-onă (Paxipam), este comercializat ca anxiolitic şi bine absorbit. Este activ şi prezent în plasmă, dar o mare parte din activitatea sa este cauzată de principalii metaboliţi activi nordazepam şi oxazepam.

Clorhidrat de flurazepam, USP. Clorhidratul de flurazepam, 7-clor-1-[2-(dietilamino)etil]-5-(2-fluorofenil)-1, 3-dihidro-2H-1, 4-benzodiazepin-2-onă diclorhidrat (Dalmane), este remarcabil ca o benzodiazepină comercializată aproape exclusiv pentru utilizare în insomnie. Metabolismul catenei laterale dialchilaminoalchil este extins. Un metabolit major este N1-dealchil flurazepam, care are un timp de înjumătăţire foarte lung şi persistă câteva zile după administrare. În consecinţă, produce efecte clinice cumulate şi efecte secundare (de exemplu, sedare excesivă) şi activitate farmacologică reziduală, chiar şi după întreruperea tratamentului.

Flurazepam clorhidrat ti/2 = h, ti/2 din metabolitul său activ = 50 h cu acţiune prelungită

Quazepam. Quazepam (Doral) şi metaboliţii săi activi sunt relativ selectivi pentru situsul modulator al benzodiazepinei pe receptorii GABAa cu subunitatea a1 şi sunt agenţi hipnotici. Quazepam este metabolizat prin oxidare la compusul 2-oxo şi apoi ^-dealchilare. Ambii metaboliţi sunt activi; primul este cel mai puternic şi mai selectiv. După aceea, au loc 3-hidroxilarea şi glucuronidarea.

Quazepam ti/2 = 39 cu acțiune prelungită

Clorazepat dipotasic. Sarea dipotasică a acidului clorazepat dipotasic, 7-clor-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1 H-1,4-benzodiazepin-3-carboxilic monohidrat (tranxen), poate fi considerat un promedicament. Inactiv în sine, suferă decarboxilare rapidă prin aciditatea stomacului la nordazepam (un metabolit activ major al diazepamului), care are un timp de înjumătățire lung şi suferă conversie hepatică în oxazepam activ. În ciuda caracterului polar al medicamentului, așa cum este administrat, deoarece este rapid transformat în tractul gastro-intestinal într-un compus activ nepolar, are un debut rapid, un timp de înjumătățire general lung şi are proprietăți clinice şi farmacocinetice similare cu clordiazepoxidul şi diazepamul.

Oxazepam, USP. Oxazepamul, 7-clor-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazpin-2-onă (Serax), este un metabolit activ atât al clordiazepoxidului, cât şi al diazepamului şi poate fi considerat un prototip pentru 3-hidroxi benzo-

Clorazepat dipotasic
(promedicament polar şi inactiv)

Nordazepam (nepolar
şi un metabolit activ)
t1/2 = 40-50 h

glucuronidare si excretie rapida -> t1/2 = 4r8 h

Oxazepam, Log P = 2,31

diazepine. Pentru stereochimia acestui şi a altor compuşi 3-hidroxi, vezi capitolul care se ocupă de metabolism. Este mult mai polar decât diazepamul. Oxazepamul este inactivat rapid la metaboliţi glucuronidaţi care sunt excretaţi prin urină. Astfel, timpul de înjumătăţire al oxazepamului este de aproximativ 4 până la 8 ore şi este comercializat ca anxiolitic cu acţiune scurtă. Ca urmare, efectele sale cumulate cu terapia cronică sunt mult mai mici decât cu benzodiazepinele cu acţiune prelungită, cum ar fi clordiazepoxidul şi diazepamul.

Lorazepam, USP. Lorazepam, 7-clor-5-(2-clor-fenil)-3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-onă (Ativan), este derivatul 2'-clor al oxazepamului. În conformitate cu SAR-urile generale, substituentul 2'-clor creşte activitatea. Ca şi în cazul oxazepamului, metabolismul este relativ rapid şi necomplicat din cauza grupării 3-hidroxil din compus. Astfel, are, de asemenea, timp de înjumătăţire scurt (2-6 ore) şi activitate farmacologică similară.

Temazepam. Temazepamul, 7-clor-1,3-dihidro-3-hidroxi-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Restoril), apare, de asemenea, ca metabolit minor al diazepamului. Poate fi vizualizat ca N-metil oxazepam şi, într-adevăr, o cantitate mică de N-demetilare are loc lent. Cu toate acestea, metabolismul se desfăşoară în principal prin glucuronidarea grupării 3-hidroxil, prin urmare, are o acţiune intermediară şi este comercializat ca un hipnotic despre care se spune că are un efect rezidual mic sau deloc.

TRIAZOLOBENZODIAZEPINE

Alprazolam, USP. Alprazolamul, 8-clor-1-metil-6-fenil-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (Xanax), este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal. Legarea de proteine este mai mică (~70%) decât în cazul majorităţii benzodiazepinelor din cauza lipofilităţii sale mai scăzute. a-Hidroxilarea grupării metil la alcool metilic (o reacţie analogă hidroxilării benzilice) urmată de conjugare este rapidă; în consecinţă, durata acţiunii este scurtă. Medicamentul este un anxiolitic foarte puternic la miligrame.

Triazolam, USP. Triazolam, 8-clor-6-(o-clor-fenil)-1-metil-4H-s-triazolo[4,3-a] [1,4] benzodiazepina (Halcion), are toate acţiunile farmacologice caracteristice

benzodiazepinei. Este un hipnotic cu acţiune ultrascurtă, deoarece este rapid a-hidroxilat la alcoolul 1-metilic, care este apoi rapid conjugat şi excretat. În consecinţă, a câştigat popularitate ca inductori de somn, în special la pacienţii vârstnici, deoarece provoacă mai puţină sedare în timpul zilei. Este inactivat metabolic în principal de CYP3A4 hepatic şi intestinal; prin urmare, administrarea concomitentă cu suc de grepfrut creşte concentraţia plasmatică maximă a acestuia cu 30%, ceea ce duce la creşterea somnolenţei.

Midazolam. Acest medicament este utilizat intravenos ca sedativ-hipnotic cu acţiune scurtă şi ca anestezic de inducţie din cauza timpului său scurt de înjumătăţire din acelaşi motiv. Mai multe informaţii găsiţi în secţiunea despre anestezice.

glucuronidare si excretie rapida -> t1/2 = 2-6 h

conjugare Glucuronidarea rapidă a 3-OH^ ti/2 = 8 -15 h cu acţiune intermediară

Alprazolam

t-|/2 = ~”l 2 h

Log P = 2,50

legarea de proteine = ~70%

Triazolam

Metabolism rapid t1/2 = ~ 4 h cu acţiune scurtă

Mai puţină sedare în timpul zilei

Midazolam

Log P = 3,67 ti/2 = ~2 h

NEBENZODIAZEPINE BzRAs

Zolpidem (Ambien, o imidazopiridină) şi eszopiclona (Lunesta, o ciclopirolonă) sunt nonbenzodiazepine şi au fost introduse ca hipnotice cu acţiune scurtă şi, respectiv, moderată. Zolpidem prezintă o selectivitate ridicată pentru subunitatea a1 a situsului de legare a benzodiazepinei pe complexul receptor GABAA, în timp ce eszopiclona este un „superagonist" la BzR cu compoziţia subunităţii „1^2y2 şi a102y3. Zolpidemul are un debut rapid de acţiune de 1,6 ore şi o bună biodisponibilitate (72%), în principal pentru că este lipofil şi nu are grupări ionizabile la pH fiziologic. Alimentele pot prelungi timpul până la concentrarea maximă fără a afecta timpul de înjumătăţire, probabil din acelaşi motiv. Are un timp de înjumătăţire prin eliminare scurt, deoarece grupările sale arii metil sunt extensiv a-hidroxilate la metaboliţi inactivi de către CYP3A4, urmată de oxidare ulterioară de către aldehida dehidrogenază la acid carboxilic ionic. Metaboliţii sunt inactivi, de scurtă durată şi eliminaţi prin urină. Timpul său de înjumătăţire este crescut la vârstnici sau la pacienţii cu boală hepatică. Prin urmare, doza trebuie modificată la pacienţii cu insuficienţă hepatică şi la vârstnici. Deoarece are un timp de înjumătăţire prin eliminare mai lung decât zaleplonul, poate fi preferat pentru întreţinerea somnului. A fost cel mai frecvent prescris medicament pentru insomnie în 2001.

Zopiclona a fost comercializată iniţial ca amestec racemic. Deoarece izomerul său S este un hipnotic activ primar, este acum comercializat ca eszopiclonă în Statele Unite. Este mai puţin selectiv pentru subunitatea a1 a receptorului GABAa şi are un timp de înjumătăţire prin eliminare relativ mai lung (~6 ore) decât zolpidem şi zaleplon. În consecinţă, poate fi utilizat pentru pacienţii care tind să se trezească în timpul nopţii.

Zaleplon. Zaleplon (Sonata, o pirazolopirimidină) este un alt hipnotic nonbenzodiazepinic cu acţiune scurtă. Farmacologic şi farmacocinetic, zaleplonul este similar cu zolpidemul; ambii sunt agenţi hipnotici cu timpi de înjumătăţire scurt. Are, de asemenea, o afinitate ridicată selectivă pentru subunitatea ^ care conţine BzR, dar produce efecte şi la alte subtipuri BzR/GABAA. Zaleplonul este bine absorbit după administrarea orală, cu o biodisponibilitate absolută de aproximativ 30% din cauza metabolismului presistemic semnificativ. Prezintă un timp de înjumătăţire mediu de aproximativ 1 oră, cu mai puţin de 1% din doză excretată nemodificat în urină. Este metabolizat în principal de aldehida oxidază la 5-oxo-zaleplon şi este, de asemenea, metabolizat într-o măsură mai mică de CYP3A4. N-demetilarea conduce la dezetilzaleplon, care este rapid transformat, probabil de către aldehida oxidază, în 5-oxo-de-sethylzaleplon. Aceşti metaboliţi oxidativi sunt apoi transformaţi în glucuronide şi eliminaţi în urină. Toţi metaboliţii zaleplonului sunt inactivi din punct de vedere farmacologic. Poate avea un debut mai rapid (aproximativ 1 oră) şi încetare de acţiune decât zolpidemul şi, prin urmare, este bine să iniţiezi somnul în loc să păstrezi somnul.

Agonist al receptorilor melatoninei: Ramelteon

În creier, au fost caracterizaţi trei receptori de melatonină (MT1, MT2 şi MT3). Activarea receptorului MT1 are ca rezultat somnolenţă, în timp ce receptorul MT2 poate fi legat de ritmul circadian. Receptorii MT3 pot fi legaţi de presiunea intraoculară. Ligandul lor endogen, melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), denumit uneori „hormonul întunericului", este un produs N-acetilat şi ^-metilat al serotoninei găsit în glanda pineală şi este biosintetizat şi eliberat noaptea şi poate juca un rol în ritmul circadian al umanităţii. Este promovat comercial ca un ajutor pentru somn de industria suplimentelor alimentare. Cu toate acestea, este un medicament hipnotic slab din cauza potenţei sale slabe, absorbţiei slabe, biodisponibilităţii orale slabe, metabolismului rapid şi efectelor neselective.

Ramelteon (Rozerem). Molecula de melatonină a fost modificată în principal prin înlocuirea azotului din inelul indolic cu un carbon pentru a da un inel indan şi prin încorporarea grupării 5-metoxil în inelul indol într-un inel furan mai rigid. Selectivitatea ramelteonului rezultat pentru receptorul MT1 este de opt ori mai mare decât cea a receptorului MT2. Spre deosebire de melatonina, este mai eficientă în iniţierea somnului (activitate MT1), mai degrabă decât pentru a reajusta ritmul circadian (activitate MT2). Pare a fi mult mai eficient decât melatonina, dar mai puţin eficient decât benzodiazepinele ca hipnotic. Important, acest medicament nu are nicio răspundere de dependenţă (nu este o substanţă controlată). Drept urmare, a fost recent aprobat pentru tratamentul insomniei.

Barbituricele

Barbituricele au fost utilizate pe scară largă ca medicamente sedative-hipnotice. Cu excepţia câtorva utilizări specializate, acestea au fost înlocuite în mare măsură cu benzodiazepinele mult mai sigure. Barbituricele acţionează în întregul SNC. Cu toate acestea, ei îşi exercită cele mai multe dintre efectele lor caracteristice pe SNC, în principal prin legarea la un site de recunoaştere alosteric pe receptorii GABAa care modulează pozitiv efectul receptorului GABAa - legarea GABA. Spre deosebire de benzodiazepine, ele se leagă la diferite situsuri de legare şi par să mărească durata deschiderilor canalului de clorură dependente de GABA. În plus, prin legarea de situsul modulator al barbituricelor, barbituricele pot creşte, de asemenea, fluxul de ioni de clorură fără ca GABA să se atașeze la locul său receptor pe GABAa. Acesta a fost numit efect mimetic GABA. Se crede că este legat de depresia profundă a SNC pe care o pot produce barbituricele.

Barbituricele sunt acizi barbituric 5,5-disubstituiţi. Luarea în considerare a structurii acizilor barbituric 5,5-disubstituiţi relevă caracterul lor acid. Cei fără substituenţi metil pe azot au pKa de aproximativ 7,6; cei cu un substituent metil au pKa de aproximativ 8,4. Acizii liberi au o solubilitate slabă în apă şi o liposolubilitate bună (acesta din urmă în mare măsură o funcţie a celor doi substituenţi de hidrocarburi în poziţia 5, deşi în 2-tiobarbiturice, atomul de sulf creşte liposolubilitatea).

Sărurile de sodiu ale barbituricelor sunt uşor de preparat şi sunt solubile în apă. Soluţiile lor apoase generează un pH alcalin. O incompatibilitate clasică este adăugarea unui agent cu un pH acid în soluţie, care are ca rezultat

Serotonina

Precursor al melatoninei

Melatonina

Un neurohormon endogen al somnului

Ramelteon (Rozerem) Un medicament comercializat

R1 = alchil^t lipofilia -> debut mai rapid şi durată mai scurtă de acţiune

O -^S lipofilitate -> debut rapid

trebuie să fie un acid slab

Figura 12.3 • Relaţia structură-activitate a barbituricelor.

formarea şi precipitarea acidului barbituric disubstituit insolubil în apă liber. Sărurile de sodiu ale barbituricelor în soluţie apoasă se descompun cu viteze variabile prin hidroliză catalizată de baze, generând săruri cu inel deschis ale acizilor carboxilici.

Relaţii structură-activitate

Sinteza extinsă şi testarea barbituricelor pe o perioadă lungă de timp au produs SAR-uri bine definite (vezi Fig. 12.3), care au fost rezumate.18 Acidul barbituric este 2,4,6-trioxohexahidropirimidină, care nu are activitate deprimantă a SNC. Totuşi, înlocuirea ambilor hidrogeni în poziţia 5 cu grupări alchil sau arii conferă activitate. Ambii atomi de hidrogen din poziţia 5 a acidului barbituric trebuie înlocuiţi. Acest lucru se poate datora faptului că, dacă un hidrogen este disponibil la poziţia 5, poate avea loc tautomerizarea la o trihidroxipirimidină foarte acidă (pKa ~4). În consecinţă, compusul este în mare parte în formă anioică la pH fiziologic, cu puţin compus liposolubil neionic disponibil pentru a traversa bariera hemato-encefalică.

În general, creşterea lipofilităţii creşte potenţa hipnotică şi debutul acţiunii şi scade durata de acţiune. Astfel, începând cu alchilii inferiori, există o creştere a debutului şi o scădere a duratei de acţiune cu creşterea conţinutului de hidrocarburi până la aproximativ şapte până la nouă atomi de carbon totali substituiţi în poziţia 5. Se datorează faptului că lipofilitatea şi capacitatea de a pătrunde în creier în primul caz şi capacitatea de a pătrunde microzomii hepatici în al doilea pot fi implicate. În plus, pentru mai mulţi compuşi lipofili, în al doilea rând poate fi implicată separarea creierului către alte locuri. Există o corelaţie inversă între numărul total de atomi de carbon substituiţi în poziţia 5 şi durata de acţiune, care este şi mai bună atunci când se ţine cont de caracterul acestor substituenţi, de exemplu, caracterul relativ polar al unui substituent fenil (aproximativ un lanţ alifatic cu trei până la patru atomi de carbon), ramificarea alchililor, prezenţa unui legare izolat, dublu sau triplu. În plus, aceste grupuri pot influenţa uşurinţa metabolismului oxidativ prin efectele asupra forţei legăturii, precum şi prin influenţarea partiţionării.

Absorbţia din tractul gastro-intestinal este bună. Legarea de proteinele din sânge este substanţială. Compuşii cu lipofilitate scăzută pot fi excretaţi intacţi în urină, în timp ce compuşii înalt lipofili sunt excretaţi după metabolizare la metaboliţi polari. Creşterea lipofilităţii creşte în general rata metabolismului, cu excepţia compuşilor cu o lipofilitate extrem de ridicată (de exemplu, tiopental), care tind să se depoteze şi, prin urmare, sunt relativ indisponibili pentru metabolism. Metabolismul urmează, în general, un model de oxidare final (w) sau penultimul (^-1). Reacţiile de deschidere a inelului sunt de obicei minore. N-metilarea scade durata de acţiune, în mare parte, probabil, prin creşterea concentraţiei de acid barbituric liber liposolubil. 2-Tiobarbituricele au o durata de actiune foarte scurta deoarece lipofilitatea sa este extrem de mare, favorizand depotizarea. Barbituricele sunt folosite ca sedative, ca hipnotice, pentru inducerea anesteziei şi ca anticonvulsivante.

Unele dintre barbituricele mai frecvent utilizate sunt descrise pe scurt în secţiunile următoare. Pentru structuri, dozele uzuale necesare pentru producerea sedării şi hipnozei, timpii de debut şi durata acţiunii, vezi Tabelul 12.1.

BARBITURATE CU DURATA LUNGĂ DE

ACŢIUNE (MAI MULT DE 6 ORE)

Mephobarbital, USP. Mefobarbital, acidul 3-metil-5-etil-5-fenilbarbituric (metarbital), este N-demetilat metabolic la fenobarbital, pe care mulți îl consideră că reprezintă aproape toată activitatea. Utilizarea sa principală este ca anticonvulsivant.

Mephobarbital (Mebaral)

Log P = 1,85

Fenobarbital (luminal)

Log P = 1,71

TABELUL 12.1 Barbituricele utilizate ca sedative şi hipnotice

A. Durată lungă de acțiune (mai mult de 6 ore)

a Sedativ şi anticonvulsivant în timpul zilei.

Fenobarbital, USP. Fenobarbitalul, acidul 5-etil-5-fenil-barbituric (Luminal), este un sedativ şi hipnotic cu acţiune prelungită. De asemenea, este un anticonvulsivant valoros, mai ales în crizele tonico-clonice generalizate şi parţiale (vezi discuţia despre anticonvulsivante). Metabolizarea compusului ^-hidroxilfenil urmată de glucuronidare reprezintă aproximativ 90% dintr-o doză.

BARBITURATE CU INTERMEDIAR

DURATA ACȚIUNII (3-6 ORE)

Barbituricele cu o durată intermediară de acţiune sunt utilizate în principal ca sedative-hipnotice. Acestea includ amobarbital, USP, acid 5-etil-5-izopentilbarbituric (Amytal) şi sarea sa de sodiu solubilă în apă, amobarbital sodiu, USP, acid 5-alil-5-izopropilbarbituric (aprobarbital [Alurat]); butabarbital de sodiu, USP, sarea de sodiu solubilă în apă a

acid sec-butil-5-etilbarbituric (Butisol Sodium).

BARBITURATE CU O DURATA SCURTĂ DE

ACȚIUNE (MAI MINI DE 3 ORE)

Barbituricele care au substituenţi în poziţia 5 care promovează un metabolism mai rapid (de exemplu, prin creşterea lipofilităţii) decât grupul intermediar includ pentobarbital-sodiu, USP, 5-etil-5-(1-metilbutil)barbitur de sodiu (Nembutal); secobarbital, USP, acid 5-alil-5-(1-metil-butil)barbituric (Seconal); şi sarea de sodiu secobarbital de sodiu. Barbituricele cu o durată de acţiune ultrascurtă sunt discutate sub agenţii anestezici.

Diverse Sedative-Hipnotice

O gamă largă de structuri chimice (de exemplu, imide, amide, alcooli) pot produce sedare şi hipnoză asemănătoare cu cele produse de barbiturice. În ciuda acestei diversităţi structurale aparente, compuşii au în general caracteristici structurale şi proprietăţi chimice similare: o porţiune nepolară şi o porţiune semipolară care poate participa la

H-bonding. În unele cazuri, modurile de acţiune sunt nedeterminate. Ca ipoteză de lucru, se poate considera că majoritatea agenţilor acţionează prin mecanisme similare cu cele propuse pentru barbiturice şi alcooli.

AMIDE ŞI IMIDE

Glutetimidă, USP. Glutetimida, 2-etil-2-fenil-glutarimida (Doriden), este unul dintre cele mai active hipnotice nonbarbiturice, care este structural similar cu barbituricele, în special fenobarbitalul. Datorită solubilităţii scăzute a glutetimidei în apă, dizolvarea şi absorbţia acesteia din calea gastrointestinală este oarecum neregulată. În concordanţă cu lipofilitatea sa ridicată, suferă un metabolism oxidativ extins în ficat, cu un timp de înjumătăţire de aproximativ 10 ore. Glutetimida este utilizată ca amestec racemic, enantiomerul (+) fiind metabolizat în principal pe inelul glutarimid şi enantiomerul (—) pe inelul fenil. Produsul detoxificării metabolice este excretat după conjugarea cu acid glucuronic la grupa hidroxil. Medicamentul este un inductor enzimatic. În intervalul de dozaj terapeutic, efectele adverse tind să fie rare. Efectele toxice în cazul supradozajului sunt la fel de severe ca şi, posibil, mai supărătoare decât cele ale barbituricelor.

Alcoolii şi carbamatul lor

Derivate

Etanolul alcoolic foarte simplu are o istorie lungă de utilizare ca sedativ şi hipnotic. Modurile sale de acţiune au fost descrise sub titlul anestezic şi se spune că se aplică altor alcooli. Este utilizat pe scară largă în automedicaţie ca sedativ-hipnotic. Deoarece această utilizare are atât de multe pericole, este rareori un agent preferat din punct de vedere medical.

Pe măsură ce seria omoloagă de alcooli normali este ascendentă din etanol, potenţa deprimantului SNC creşte până la opt atomi de carbon, activitatea scăzând ulterior. Ramificarea lanţului alchil creşte activitatea depresivă şi, într-o serie izometrică, ordinul potenţei este terţiar > secundar > primar. În parte, acest lucru se poate datora faptului că alcoolii terţiari şi secundari nu sunt metabolizaţi prin oxidare la acizii carboxilici corespunzători. Înlocuirea unui atom de hidrogen în gruparea alchil cu un halogen măreşte porţiunea alchil şi, în consecinţă, pentru compuşii cu greutate moleculară mai mică, creşte potenţa. Carbamilarea alcoolilor creşte în general potenţa depresivă. Grupările carbamate sunt în general mult mai rezistente la inactivarea metabolică decât funcţiile hidroxil. Majoritatea alcoolilor şi carbamaţilor au fost înlocuiţi ca sedative-hipnotice. Câţiva compuşi difuncţionali (de exemplu, diol carbamati) au acţiune depresivă asupra cordonului în plus faţă de creier şi sunt reţinuţi în principal pentru proprietăţile lor relaxante ale muşchilor scheletici.

Etclorvinol, USP. Etclorvinol, 1-clor-3-etil-1-penten-4-in-3-ol (Placidyl), este un sedativ-hipnotic uşor cu debut rapid şi durată scurtă de acţiune (t1/2 = 5,6 ore). Datorită caracterului său foarte lipofil, este metabolizat pe scară largă în alcoolul secundar (~90%) înainte de excreţie. Se pare că induce enzime hepatice microzomale. Supradozajul acut are mai multe caracteristici cu supradozajul cu barbiturice.

Meprobamat, USP. Meprobamatul, 2-metil-2-propiltrimetilen dicarbamat, 2-metil-2-propil-1,3-propandiol dicarbamat (Equanil, Miltown), este oficial indicat ca agent antianxietate. Este, de asemenea, un agent sedativ hipnotic. Are mai multe farmacologice generale

proprietăţi asemănătoare cu cele ale benzodiazepinelor şi barbituricelor. Mecanismul de acţiune care stă la baza efectelor anxiolitice este necunoscut, dar poate implica efecte asupra conductibilităţii în anumite zone ale creierului.19 Nu pare să acţioneze prin efecte asupra sistemelor GABAergice. Medicamentul este eficient împotriva crizelor de absenţă şi poate agrava crizele tonico-clonice generalizate.

Meprobamatul este, de asemenea, un relaxant al muşchilor scheletici cu acţiune centrală. Agenţii din acest grup găsesc utilizare în mai multe condiţii, cum ar fi tulpini şi entorse care pot produce spasm muscular acut. Ei au proprietăţi de blocare interneuronale la nivelul măduvei spinării, despre care se spune că sunt parţial responsabile pentru relaxarea muşchilor scheletici.19 De asemenea, proprietăţile generale de deprimare a SNC pe care le posedă pot contribui la sau pot fi în principal responsabile pentru activitatea relaxantă a muşchilor scheletici. Compuşii dihidrici şi derivaţii lor de carbamat (uretan), aşa cum au fost descrişi anterior în discuţia despre meprobamat, sunt membri proeminenţi ai grupului.

ch2-ch2—ch3

o—ch2—c—ch2—o—

ch3

Meprobamat: R = H

Carisoprodol: R = CH (CH3)2

Carisoprodol, USP. Carisoprodol, A-izopropil-2-metil-2-propil-1,3-propandiol dicarbamat, 2-metil-2-propil-1,3-propandiol carbamat izopropilcarbamat (Soma), este ruda mono-N-izopropil-substituită a meprobamatului. Structura este dată în discuţia despre meprobamat. Este indicat în afecţiunile scheletomusculare acute caracterizate prin durere, rigiditate şi spasm. După cum este de aşteptat, un efect secundar major al medicamentului este somnolenţa.

Carbamat de clorfenezină. Clorfenesin carbamat, 3-(^-clorofenoxi)-1,2-propandiol 1-carbamat (Maolat), este derivatul p-clor substituit şi 1-carbamat al compusului de plumb în dezvoltarea acestui grup de agenţi, mefenesina. Mefenesina este slab activă şi de scurtă durată din cauza metabolismului facil al grupării hidroxil primare. Carbamilarea acestui grup creşte activitatea. p- Clorarea creşte lipofilitatea şi etanşează poziţia para de hidroxilare. Metabolismul, încă destul de rapid, implică glucuronidarea grupării hidroxil secundare. Timpul de înjumătăţire biologică la om este de 3,5 ore.

Metocarbamol, USP. Se spune că metocarbamolul, 3-(o-metoxifenoxi)-1,2-propandiol 1-carbamat (Robaxin) are un efect mai susţinut decât mefenesina. Locurile probabile

pentru atacul metabolic includ gruparea hidroxil secundară şi cele două poziţii ale inelului opuse funcţiilor eterului. Compusul de bază dihidric, guaifenesin, este utilizat ca expectorant.

Guaifenesin: R = H

Metocarbamol: R = CONH2

ALDEHIDE ŞI DERIVAŢII LOR

Din motive chimice care sunt uşor de raţionalizat, puţine aldehide sunt medicamente hipnotice valoroase. Aldehida utilizată, cloralul (ca hidrat), se crede că acţionează în principal prin intermediul unui metabolit, tricloroetanol. Acetaldehida este utilizată ca derivat al trimerului ciclic, paraldehida, care poate fi grupată şi ca polieter ciclic.

Hidrat de cloral, USP. Hidrat de cloral, monohidrat de tricloracetaldehidă, CCl3CH(OH)2 (Noctec), este un hidrat de aldehidă suficient de stabil pentru a fi izolat. Stabilitatea relativă a acestui gem-diol este în mare parte rezultatul unei respingeri dipol-dipol nefavorabile între carbonul triclorometil şi carbonul carbonil prezent în compusul carbonil părinte.20

Hidratul de cloral este instabil în soluţiile alcaline, trecând prin ultima etapă a reacţiei cu haloform pentru a produce ion de cloroform şi formiat. În soluţii hidroalcoolice, formează hemiacetalul cu etanol. Indiferent dacă acest compus este sau nu baza pentru efectul notoriu şi potenţial letal al

CH3

Mephenesin Clorphenesin Carbamat

Hidrat cloral

Lop P = 1,68 pKa = 10,04

Aldehid dehidrogenază

■ Tricloroetanol (activ)
■. .tiz2 .1 _b

Acidul tricloroacetic conjugat şi excretat în urină

combinaţia de etanol şi hidrat de cloral („Mickey Finn") este controversată. Ar putea fi, de asemenea, implicat sinergismul dintre doi depresori SNC diferiţi. În plus, etanolul, prin creşterea concentraţiei de nicotinamidă adenin dinucleotidă (NADH), îmbunătăţeşte reducerea cloralului la metabolitul mai activ tricloroetanol, iar cloralul poate inhiba metabolismul alcoolului deoarece inhibă alcool dehidrogenaza. Hidrat de cloral este un acid slab, deoarece grupa sa CCl3 este foarte puternică cu retragere de electroni. O soluţie apoasă de hidrat de cloral 10% are pH-ul de 3,5 până la 4,4, ceea ce o face iritante pentru membranele mucoase din stomac. Ca rezultat, tulburările gastrointestinale apar de obicei pentru medicament dacă nu este diluat sau luat pe stomacul gol. În prezent este disponibil hidratul de cloral sub formă de capsulă, sirop sau supozitor. Deşi se sugerează că hidratul de cloral în sine poate acţiona ca un hipnotic21, hidratul de cloral este convertit foarte repede în tricloroetanol, care se presupune în general că reprezintă aproape tot efectul hipnotic. Tricloroetanolul este metabolizat prin oxidare la cloral şi apoi la metabolitul inactiv, acidul tricloracetic (vezi Fig. 12.4), care este, de asemenea, metabolizat extensiv la acilglucuronide prin conjugare cu acid glucuronic. Se pare că are o legare puternică asemănătoare barbituricului de receptorii GABAA. Deşi este un medicament vechi, acesta încă îşi găseşte utilizare ca sedativ în procedurile non-operatorii pentru pacientul pediatric.

Paraldehidă, USP. Paraldehida, 2,4,6-trimetil-s-trioxan, paracetaldehida, este recunoscută ca trimerul ciclic al acetaldehidei. Este un lichid cu un miros caracteristic puternic detectabil în aerul expirat şi un gust neplăcut. Aceste proprietăţi limitează utilizarea sa aproape exclusiv la un cadru instituţional (de exemplu, în tratamentul delirium tremens). În trecut, când containerele au fost deschise şi aerul admis şi apoi reînchis şi lăsat să stea, au avut loc decese din cauza oxidării paraldehidei în acid acetic glacial.

Paraldehidă

0 ANTIPSIHOTICE

Psihozele afectează aproximativ 1% din populaţie din toate culturile. Sunt tulburări psihice psihogene care implică o pierdere a contactului cu realitatea. Tulburările psihotice includ schizofrenia, faza maniacă a bolii bipolare (maniaco-depresive), boala psihotică acută idiopatică şi alte afecţiuni marcate de agitaţie severă. Cea mai frecventă este schizofrenia, în care percepţia, gândirea, comunicarea, funcţionarea socială şi atenţia sunt modificate.

Schizofrenia este un tip particular de psihoză caracterizată în principal printr-un senzorial clar, dar o tulburare marcată a gândirii. Simptomele sunt numite pozitive (de exemplu, iluzii, halucinaţii) sau negative (de exemplu, afect plat, apatie); pot apărea disfuncţii cognitive. În schizofreniile, care au o etiologie extrem de complexă şi multifactorială22,23, leziunea fundamentală pare a fi un defect al mecanismului de acces informaţional al creierului. Practic, sistemul de gating are dificultăţi în a discrimina între stimulii relevanţi şi irelevanţi. Etiologia psihozei rămâne necunoscută, deşi au fost propuşi factori genetici, de neurodezvoltare şi de mediu. Psihozele pot fi organice şi pot fi legate de o substanţă chimică toxică specifică (de exemplu, delirul produs de agenţi anticolinergici centrali), un antagonist al receptorului de N-metil D-aspartat (NMDA) (de exemplu, fenciclidină [PCP]), un proces cert de boală (de exemplu, demenţă) sau pot fi idiopatice.

Deşi nu sunt cunoscute leziunile structurale sau anatomice reale, defectul de bază pare să implice hiperactivitatea neuronilor dopaminergici din sistemul mezolimbic. Ipoteza DA pentru schizofrenie este cea mai dezvoltată dintre mai multe ipoteze şi este baza pentru o mare parte din raţionamentul terapiei medicamentoase deoarece (a) medicamentele care cresc neurotransmisia dopaminergică, cum ar fi levodopa (un precursor DA), amfetaminele (un eliberator DA) şi apomorfina (un agonist DA), induc sau exacerba schizofrenia. Psihoza indusă de amfetamine a fost determinată a fi cauzată de supraactivarea receptorilor mezolimbici D2 şi considerată a fi cea mai apropiată dintre diferitele psihoze model induse chimic de schizofrenie; (b) densitatea receptorului DA este crescută în anumite regiuni ale creierului schizofrenicilor netrataţi; (c) multe medicamente antipsihotice blochează puternic receptorii D2 postsinaptici din SNC; şi (d) s-a raportat că tratamentul cu succes al pacienţilor schizofrenici modifică cantitatea de acid homovanilic (HVA), un metabolit DA, în lichidul cefalorahidian, plasmă şi urină. În consecinţă, se crede acum că acţiunea antipsihotică este produsă (cel puţin parţial) de capacitatea lor de a bloca receptorii DA din sistemele mezolimbic şi mezofrontal. Mai mult, efectele secundare extrapiramidale ale medicamentelor antipsihotice se corelează cu efectul lor de antagonism D2. Hiperprolactinemia care urmează tratamentului cu antipsihotice este cauzată de blocarea efectului inhibitor tonic al DA asupra eliberării de prolactină din hipofizar. Cu toate acestea,

defectele ipotezei DA sunt semnificative şi acum se apreciază că schizofrenia este mult mai complexă decât se presupunea iniţial. Mai multe clase de medicamente sunt eficiente pentru tratamentul simptomatic.

Interesul pentru DA, 5-HT şi Glu NT a condus la majoritatea medicamentelor timpurii care vizează sistemul DA, în primul rând ca receptor DA D2. Antipsihoticele tipice (de exemplu, clorpromazina, haloperidol) sunt mai bune pentru tratarea semnelor pozitive decât a semnelor negative. Pentru tratarea semnelor negative, medicamentele antipsihotice mai noi (atipice) (de exemplu, clozapină, risperidonă) vizează receptorul D2 şi alţi receptori. Bazele activităţii grupului atipic împotriva simptomelor negative pot fi blocarea receptorului serotoninei-2A (5-HT2A), blocarea receptorilor încă de determinat şi, posibil, scăderea blocului striatal D2.24 A fost demonstrat un antagonism competitiv clasic la receptorii D2 şi D3. De asemenea, în receptorii exprimaţi recombinant, a fost demonstrat agonismul invers. Studii recente arată că, în esenţă, toate medicamentele antipsihotice utilizate clinic sunt agonişti inversi D2, sugerând că efectele biochimice, precum şi cele clinice ar putea să nu fie explicate prin simpla ipoteză a blocării receptorului D2.25

Antipsihoticele tipice au început odată cu descoperirea fortuită a activităţii antipsihotice a clorpromazinei. S-a stabilit o asociere clară între capacitatea de a bloca DA la receptorii D2 mezolimbici. Antipsihoticele tipice convenţionale (neuroleptice) sunt caracterizate prin producerea de EPS, aproximând aproximativ simptomele bolii Parkinson. Acestea sunt reversibile la întreruperea sau scăderea dozei de medicament şi sunt asociate cu blocarea DA la receptorii striatali D2. După o terapie susţinută în doze mari cu antipsihotice, poate apărea o SEP cu apariţie tardivă, diskinezie tardivă. Simptomatologia generală seamănă cu simptomele coreei Huntington. Antipsihoticele atipice datează de la descoperirea clozapinei, proprietăţile sale antipsihotice şi producţia mult mai scăzută de EPS. De asemenea, a contribuit la dezvoltarea antipsihoticelor atipice introducerea risperidonei. A redus EPS, a crescut activitatea împotriva simptomelor negative şi, pe lângă capacitatea sa de blocare a DA, este un antagonist 5-HT2A. S-a propus opinia că receptorii 5-HT2A sunt implicaţi parţial (simptomele negative) sau în întregime în schizofrenie. Până acum, dovezile par să fie că agenţii de blocare a 5-HT2A nu ameliorează efectele pozitive ale schizofreniei.24 Opinia că hiperactivitatea 5-HT2A este sursa simptomelor negative (parte din baza psihozei) nu este infirmată în prezent, deşi unii spun că a fost slăbită.24

Un rezultat al dezvoltării antipsihoticelor atipice a fost un interes reînnoit pentru modele de psihoză, altele decât modelul amfetamină. În conformitate cu posibila implicare dublă a 5-HT şi DA, modelul dietilamidei acidului lisergic (LSD, un agonist 5-HT) a fost citat ca schizofrenie mai potrivită decât modelul cu amfetamine. Cu toate acestea, acest lucru a fost contestat. Interesul pentru implicarea serotoninergică este încă mare şi implică elucidarea rolurilor receptorilor 5-HT6 şi 5-HT7.

Interesul rămâne în înţelegerea psihozei produse de mai multe anticolinergice centrale. Agoniştii muscarinici (M1 şi M4) par să ofere cea mai bună abordare în acest moment.26 Rolul receptorului M5 aşteaptă sinteza medicamentelor specifice M5.27

Psihoza indusă de PCP (un antagonist NMDA) a fost propusă ca un model superior pentru schizofrenie, deoarece prezintă atât simptome pozitive, cât şi negative.24 Sugerează că în schizofrenie apar deficite ale funcţiei glutaminergice. Rezultatele agoniştilor receptorilor NMDA, în general, nu au fost productive din cauza efectelor excitatoare şi neurotoxice ale agenţilor testaţi. Identificarea subtipurilor de receptori susceptibili ca ţinte, folosind modularea glicinei sau agoniştii receptorilor metabotropi din grupa II pentru a modula receptorii NMDA, a fost propusă pentru a evita problemele asociate cu agoniştii NMDA.

Receptorii acidului glutamic ionotrop a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol propionic (AMPA) sunt activaţi de ampakinele care pătrund în creier. Există sugestii că aceşti agenţi exercită unele acţiuni antipsihotice prin creşterea activităţii glutaminergice.

Agenţii antipsihotici individuali sunt acum luaţi în considerare. Motivul DA substituit este util ca dispozitiv organizatoric. Antipsihoticele pot fi clasificate în patru grupe (Tabelul 12.2).

Fenotiazine

Câteva zeci de medicamente antipsihotice fenotiazinice sunt agenţi înrudiţi chimic, utilizaţi în întreaga lume. Alte fenotiazine sunt comercializate în principal pentru efectul lor antiemetic, antihistaminic sau anticolinergic. Corpul mare de informaţii permite declaraţii precise despre caracteristicile structurale asociate activităţii (vezi Fig. 12.5). Multe dintre caracteristici au fost rezumate şi interpretate de Gordon şi colab.28 Fenotiazinele au o structură triciclică (sistem 6-6-6) în care două inele benzenice sunt legate printr-un atom de sulf şi un atom de azot. Cea mai bună poziţie pentru înlocuire este poziţia 2. Activitatea crește (cu unele excepţii) pe măsură ce

capacitatea de atragere de electroni a 2-substituentului creşte (de exemplu, clorpromazină vs. promazină). O altă trăsătură structurală, posibil importantă, a compuşilor mai puternici este prezenţa unei perechi de electroni neîmpărţite pe un atom sau atomi ai substituentului 2. Substituţia la poziţia 3 poate îmbunătăţi activitatea faţă de compuşii nesubstituiţi, dar nu la fel de semnificativ ca substituţia la poziţia 2. Substituţia la poziţia 1 are un efect nociv asupra activităţii antipsihotice, la fel ca (într-o măsură mai mică) substituţia la poziţia 4.

Semnificaţia acestor efecte de substituent ar putea fi aceea că atomul de hidrogen al grupării amino protonate a lanţului lateral se leagă de o pereche de electroni a unui atom al substituentului 2 pentru a dezvolta un aranjament asemănător DA.

Horn şi Snyder,29 din cristalografia cu raze X, au propus că inelul clor-substituit al bazei clorpromazinei ar putea fi suprapus pe inelul aromatic al bazei DA, cu atomul de sulf aliniat cu gruparea p-hidroxil a DA şi cu grupările amino alifatice ale celor doi compuşi de asemenea aliniate. Modelul folosit aici se bazează pe interpretarea SAR-urilor de către Gordon şi colab.28 şi pe propunerea Horn şi Snyder29, dar implică mai degrabă specia protonată decât baza liberă. Efectul substituentului în poziţia 1 ar putea fi de a interfera cu capacitatea catenei laterale de a aduce gruparea amino protonată în apropierea substituentului 2. În schema Horn şi Snyder29, atomul de sulf din poziţia 5 se află într-o

poziţie analogă cu gruparea p-hidroxil a DA şi i s-a atribuit, de asemenea, o funcţie de legare la receptor de către Gordon şi colab.28. Un substituent în poziţia 4 ar putea interfera cu legarea receptorului de către atomul de sulf.

Lanţul cu trei atomi de carbon dintre poziţia 10 şi azotul amino alifatic este critic pentru activitatea neuroleptică. Scurtarea sau prelungirea lanţului în această poziţie scade drastic activitatea. Lungimea lanţului cu trei atomi poate fi necesară pentru a aduce azotul amino protonat în apropiere de substituentul 2. Scurtarea lanţului la doi atomi de carbon are ca efect amplificarea activităţilor antihistaminice şi anticolinergice. De exemplu, prometazina este un antihistaminic eficient, în timp ce derivaţii aminoetil dietazina (anticolinergici) şi etopropazina (antimuscarinic) s-au dovedit utili în tratamentul bolii Parkinson. Amina este întotdeauna terţiară. N-dezalchilarea catenei laterale sau creşterea dimensiunii substituenţilor amino N-alchil reduce activitatea antidopaminergică şi antipsihotică.

După cum era de aşteptat, ramificarea cu grupuri mari (de exemplu, fenil) scade activitatea, la fel ca şi ramificarea cu grupuri polare. Ramificarea metilului pe poziţia ^ are un efect variabil asupra activităţii. Mai important, potenţa antipsihotică a izomerilor levo (mai activi) şi dextro diferă foarte mult. Acest lucru a fost luat de mult timp pentru a sugera că o potrivire precisă (adică, ocuparea locului receptor) este implicată în acţiunea acestor compuşi.

Scăderile de dimensiune de la o grupă dimetilamino (de exemplu, trecerea la o grupă monometilamino) scad foarte mult activitatea, la fel ca mărimea efectivă a mărimii, cum ar fi cea care apare cu gruparea N,N-dietilamino. Odată ce cerinţa fundamentală a unei dimensiuni efective de aproximativ aceeaşi echivalentă cu un dimetilamino este menţinută, ca în fuziunea substituenţilor N,N-dietil pentru a genera o grupare conformaţională restricţionată pirolidino, activitatea poate fi îmbunătăţită cu creşterea lungimii lanţului, ca în compuşii piperizino substituiţi cu N2.

Mărimea critică a grupurilor de pe atomul amino sugerează importanţa grupării amino (aici protonată) pentru ataşarea receptorului. Efectul lungimii lanţului adăugată, odată ce cerinţa de dimensiune critică este îndeplinită, ar putea fi o afinitate crescută. Se pare că s-a dovedit în mod rezonabil că

speciile protonate ale fenotiazinelor se pot lega de DA 30

receptori.30

Mai multe fenotiazine piperazine sunt esterificate la un hidroxil liber cu acizi graşi cu lanţ lung pentru a produce promedicamente foarte lipofile şi cu acţiune lungă. Ele tind să aibă volume mari de distribuţie, probabil pentru că sunt sechestrate în compartimentele lipidice ale corpului şi au afinitate foarte mare pentru receptorii NT selectaţi din SNC. Ele au, în general, o durată clinică de acţiune mult mai lungă decât ar fi estimată din timpul lor de înjumătăţire plasmatică. Acest lucru este paralel cu ocuparea prelungită a receptorilor DA D2 în creier. Decanoaţii de flufenazină şi haloperidol sunt utilizaţi în mod obişnuit în Statele

Unite; câţiva alţii (inclusiv esterii de pipotiazină şi perfenazină) sunt disponibile în altă parte.

Datorită lipofilităţii ridicate a majorităţii medicamentelor antipsihotice, acestea sunt foarte legate de membrană şi proteine (92%-99%), în principal, de albumină. Acestea se acumulează în creier, plămâni şi alte ţesuturi cu o cantitate bogată de sânge şi, de asemenea, intră în circulaţia fetală şi în laptele matern.

Majoritatea fenotiazinelor suferă un metabolism semnificativ de primă trecere. Clorpromazina şi alte fenotiazine sunt metabolizate extensiv de CYP2D6. Astfel, dozele orale de clorpromazină şi tioridazină au o disponibilitate sistemică de 25% până la 35%, în timp ce administrarea parenterală (intramusculară) creşte biodisponibilitatea medicamentului activ de patru ori până la zece ori. În schimb, haloperidolul, care este mai puţin probabil să fie metabolizat, are o disponibilitate sistemică medie de aproximativ 65%. Metabolizarea fenotiazinelor este complexă în detaliu.

O cale majoră este 7-hidroxilarea sistemului triciclic. Deoarece substituentul 2-Cl atrăgător de electroni blochează hidroxilarea pe inelul clorofenil, hidroxilarea are loc în poziţia 7 mai degrabă decât în poziţia 2. Astfel, metabolitul iniţial major este frecvent compusul 7-hidroxi (metabolit activ). Acest compus este metabolizat în continuare prin conjugare cu acid glucuronic, iar conjugatul este excretat. Metaboliţii clorpromazinei pot fi excretaţi în urină la câteva săptămâni după ultima doză de medicament administrat cronic. Recidiva totală poate să nu apară până la 6 săptămâni sau mai mult după întreruperea multor antipsihotice. Sunt disponibile recenzii detaliate ale metaboliţilor fenotiazinelor (precum SAR şi factorii farmacocinetici).31

PRODUSE

Structurile derivaţilor fenotiazini descrişi mai târziu sunt prezentate în Tabelul 12.3.

Clorpromazină clorhidrat, USP. Clorpromazină clorhidrat, 2-clor-10-[3-(dimetilamino)propil]fe-

Capitolul 12 # Depresivele sistemului nervos central 461 monoclorhidrat de notiazină (Torazina), a fost primul compus fenotiazin introdus în terapie. Este încă util ca antipsihotic. Alte utilizări sunt în greaţă, vărsături şi sughiţ. Dozele orale de clorpromazină şi tioridazină au o disponibilitate sistemică de 25% până la 35% din cauza metabolismului semnificativ de primă trecere. Clorpromazina şi alte fenotiazine sunt metabolizate extensiv de CYP2D6 (Fig. 12.6). În contrast, biodisponibilitatea clorpromazinei poate fi crescută de până la 10 ori cu injecţii, dar doza clinică este de obicei redusă de doar de trei ori până la patru ori. Clorpromazina poate induce slab propriul metabolism hepatic, deoarece concentraţia sa în sânge este mai mică după câteva săptămâni de tratament la aceeaşi doză. Alterările motilităţii GI pot contribui şi ele. Medicamentul are proprietăţi sedative şi

hipotensive semnificative, reflectând posibil activitatea de blocare a 1-n-adrenergică centrală şi, respectiv, periferică. Efectele activităţii anticolinergice periferice sunt frecvente. Ca şi în cazul celorlalte fenotiazine, efectele altor medicamente deprimante ale SNC, cum ar fi sedativele şi anestezicele, pot fi potenţate.

TABELUL 12.3 Derivaţi de fenotiazină

CPZ-Pr-acid Clorpromazină (CPZ): Log D la pH 7 = 3,01

Calea majoră

7-OMe-CPZ 7-OH-CPZ (activ)

7-O-glucuronid-CPZ (excretat)

Figura 12.6 • Câteva căi metabolice pentru clorpromazină.

Promazine. Promazina, 10-[3-(dimetilamino) propil- (monoclorhidrat de fenotiazină (Sparină), a fost introdusă în terapia antipsihotică după ruda sa 2-clor-substituită. Substituentul 2H faţă de substituentul 2Cl dă o scădere a potenţei miligramelor ca şi rupsihoticul lui Tenden, ca şi rupsihoticul lui Gordon, de asemenea. diminuat, ceea ce poate fi semnificativ, mai ales dacă este scăzut mai puţin decât potenţa antipsihotică.

Clorhidrat de triflupromazină, USP. Clorhidratul de triflupromazină, 10-[3-(dimetilamino)propil]-2-(trifluorometil)fenotiazină monoclorhidrat (Vesprin), are o potenţă mai mare în miligrame ca antipsihotic, EPS mai mare, dar efecte sedative şi hipotensive mai scăzute decât clorpromazina. 2-CF3 versus 2-Cl este asociat cu aceste modificări. În general, medicamentul are utilizări analoge cu cele ale clorpromazinei.

Clorhidrat de tioridazină, USP. Clorhidratul de tioridazină, 10-[2-(1-metil-2-piperidil)etil]-2-(metil-tio)fenotiazină monoclorhidrat (Mellaril), este un membru al subgrupului de piperidină a fenotiazinelor. Medicamentul are o tendinţă relativ scăzută de a produce EPS. Medicamentul are activitate anticolinergică mare, iar această activitate în striat, contrabalansând un bloc DA striat, poate fi responsabilă pentru EPS scăzut. De asemenea, s-a sugerat că poate exista o selectivitate crescută a receptorului DA, care poate fi responsabilă. Medicamentul are activitate sedativă şi hipotensivă în comun cu clorpromazina şi activitate antiemetică mai mică. La doze mari s-a observat retinopatie pigmentară. Metaboliţii săi majori includ produşi A-demetilaţi, hidroxilaţi inel şi S-oxidaţi. Tioridazina este transformată în mod proeminent în metabolitul activ mezoridazină (discutat în continuare), care contribuie probabil la activitatea antipsihotică a tioridazinei.

Besilat de mezoridazină, USP. Besilatul de mezoridazină, 10-[2-(metil-2-piperidil)etil]-2-(metilsulfinil)fenotiazină monobenzensulfonat (Serentil), împărtăşeşte multe proprietăţi cu tioridazina. Cu toate acestea, nu a fost raportată nicio retinopatie pigmentară.

Maleat de proclorperazină, USP. Maleatul de proclorperazină, maleatul de 2-clor-10-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]fenotiazină (Compazine), este în subgrupul piperazinelor fenotiazinelor, caracterizat prin potenţă antipsihotică de miligrame mare, o prevalenţă ridicată a EPS şi efect sedativ şi autonom scăzut. Proclorperazina este mai puternică la miligrame decât omologul său alchilamino, clorpromazina. Din cauza prevalenţei mari a EPS, totuşi, este utilizat în principal pentru efectul său antiemetic, nu pentru efectul său antipsihotic.

Perfenazina, USP. Perfenazină, 4-[3-(2-clorofenotiazin-10-il)propil]piperazinetanol; 2-clor-10-[3-

[4-(2-hidroxietil)piperazinil]propil]fenotiazina (Trilafon), este un antipsihotic şi antiemetic eficient.

Clorhidrat de flufenazină, USP. Membrul subgrupului de piperazină cu o grupare trifluormetil în poziţia 2 a sistemului fenotiazină şi cea mai puternică fenotiazină antipsihotică pe o bază de miligrame este clorhidratul de flufenazină, 4-[3-[2-(trifluormetil)fenazin-10-il] propil]-1,hidrocloridă diperazină-1,piol. Diclorhidrat de 10[3-[4-(2-hidroxietil)piperazinil]propil]-2-trifluormetilfen otiazină (Permitil, Prolixin). Este, de asemenea, disponibil ca doi esteri liposolubili pentru injectare intramusculară depozit, enantatul (esterul acidului heptanoic) şi esterul decanoat. Aceste preparate cu acţiune prelungită sunt utilizate în tratarea pacienţilor psihotici care nu îşi iau medicamentele sau sunt supuşi recidivelor frecvente.

Tiotixen, USP. Sistemul tioxantenic diferă de sistemul fenotiazinici prin înlocuirea fragmentului NH cu un atom de carbon legat dublu de lanţul lateral propiliden. Cu substituentul în poziţia 2, se produc izomeri Zand E. În conformitate cu conceptul că

antipsihoticele utile în prezent pot fi suprapuse DA, izomerii Z sunt izomerii antipsihotici mai activi. Compușii grupului sunt foarte similari ca proprietăți farmacologice cu fenotiazinele corespunzătoare. Astfel, tiotixena (ZN-dimetil-9-[3-(4-metil-1-piperazinil)propiliden]tioxanten-2-sulfonamidă (Navane), prezintă proprietăți similare cu cele ale subgrupului piperazin al fenotiazinelor.

S02N(CH3)2

Tiotixen

Analogi inel ai fenotiazinelor: benzazepine, dibenzoxazepine şi dibenzodiazepine

Agenții antipsihotici triciclici suplimentari sunt benzazepinele, care conțin un inel central cu șapte membri (sistemul 6-7-6). Aceste antipsihotice atipice mai noi includ dibenzodiazepine (clozapină cu 2-Cl), dibenzoxazepine (loxapină cu 2-Cl), tienobenzodiazepine (olanzapină fără 2-substituent) și dibenzotiazepine (quetiapină fără 2-substituent). Acești analogi de inel ai fenotiazinelor sunt rude structurale ale antipsihoticelor fenotiazinice; prin urmare, majoritatea au multe proprietăți clinice cu fenotiazinele. Cu toate acestea, au unele diferențe importante, în special producția scăzută de EPS și reducerea simptomelor negative. Aceste benzazepine și alte antipsihotice atipice, inclusiv risperidona, ziprasidona și ariiprazolul blochează atât receptorii D2, cât și 5-HT2A, alte subtipuri de receptori DA și serotoninei, receptorii adrenergici, histaminici și muscarinici. Afinitatea scăzută pentru receptorul D2 și afinitatea ridicată pentru receptorul 5-HT2A a antipsihoticelor atipice, inclusiv clozapina și olanzapina, au condus la propunerea că antagonismul 5-HT2A reprezintă EPS mai scăzut al acestora.

PRODUSE

Loxapină. Un derivat de dibenzoxazepină utilizat este succinatul de loxapină, succinatul de 2-clor-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz[b,f][1,4]oxazepină (Daxolin). Relația structurală cu antipsihoticele fenotiazinice este evidentă. Exemple din acest grup sunt clotiapina, metiapina, zotepina și altele. Ei au grupuri de atragere de electroni în poziția 2, relativ aproape de atomii de azot din lanțul lateral. Loxapina, un antipsihotic eficient, blochează receptorii de tip D2 și are efecte secundare similare cu cele raportate pentru fenotiazine. Metabolismul său implică hidroxilarea aromatică pentru a da mai mulți metaboliți fenolici care au afinitate mai mare pentru receptorii D2 decât părintele. De asemenea, este N-demetilat pentru a produce amoxapină (un medicament antidepresiv), care inhibă neurotransportatorul norepinefrinei (NE) pentru a bloca recaptarea neuronală a NE.

Clozapină. Derivatul dibenzodiazepinei este clozapina (Clozaril). Nu este un antipsihotic puternic pe o bază de miligrame (rețineți orientarea grupării N-metil piperazino în raport cu atomul de clor). În plus față de potențele lor moderate la receptorii DA (în principal D4), clozapina interacționează cu diferite afinități la alte câteva clase de receptori (^i și a2 adrenergici, 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, colinergici muscarinici, histamina H1 și alții). Este eficient împotriva simptomelor pozitive și negative ale schizofreniei și are o tendință scăzută de a produce EPS. Clozapina sa dovedit eficientă chiar și la pacienții cu boli cronice care răspund slab la neurolepticele standard. Cu toate acestea, există restricții legale privind utilizarea sa din cauza frecvenței relativ ridicate a agranulocitozei. De regulă, alte două antipsihotice sunt încercate înainte de a recurge la terapia cu clozapină. Clozapina este metabolizată

de preferință prin CYP3A4 în derivați demetilați, hidroxilați și N-oxid care sunt excretați în urină și fecale. Timpul de înjumătățire prin eliminare este în medie de aproximativ 12 ore. Alte antipsihotice atipice asemănătoare clozapinei pot lipsi un substituent 2-Cl pe ciclul aromatic (de exemplu, olanzapină și quetiapină).

Olanzapină și Quetiapină. Analogii clozapinei, olanzapina (Zyprexa) și quetiapina (Seroquel) posedă sisteme triciclice cu o densitate de electroni mai mare decât clorpromazina. Medicamentele sunt antipsihotice atipice. Olanzapina este un antagonist mai puternic la receptorii D2 și 5-HT2A decât clozapina și este bine

absorbită, dar aproximativ 40% dintr-o doză orală este metabolizată înainte de a ajunge în circulația sistemică. Concentrațiile plasmatice ale olanzapinei atinge vârful la aproximativ 6 ore după administrarea orală, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază între 20 și 54 de ore. Principalii metaboliți ai olanzapinei care se excretă ușor sunt 10-N-glucuronidul inactiv și derivații 4'-nor, formați în principal prin acțiunea CYP1A2, cu CYP2D6 ca o cale alternativă minoră. Poate avea un risc chiar mai mic decât risperidona și a obținut o utilizare pe scară largă.

În general, acești doi compuși ar trebui să se lege mai puțin puternic de receptorii D2 și să permită o selectivitate mai mare a receptorilor între subtipurile de receptori decât antipsihoticele tipice. Acest lucru ar putea

Această grupare ceto este importantă, dar poate fi înlocuită cu gruparea pF-fenil

Această grupare amino terțiară atașată la al 4-lea carbon al t

inelul aromatic p-substituit este comun

X = F sau OCH3

Figura 12.7 • Structura generală şi SAR a fluorobutirofenonelor.

ţin cont de scăderea activităţii de blocare a D2 striatale (EPS). Quetiapina este metabolizată puternic de CYP3A4 hepatic în sulfoxid şi derivaţi acizi inactivi şi uşor excretaţi.

Fluorbutirofenone

Fluorobutirofenonele aparţin unui grup de compuşi mult studiat, dintre care mulţi au activitate antipsihotică ridicată. Cerinţele structurale pentru activitatea antipsihotică în grup sunt bine elaborate.32 Structura generală şi SAR sunt exprimate în următoarea structură (Fig. 12.7).

Ataşarea unei grupări amino terţiare la al patrulea carbon al scheletului de butirofenonă este esenţială pentru activitatea neuroleptică; prelungirea, scurtarea sau ramificarea lanţului de propil cu trei atomi de carbon scade potenţa neuroleptică. Acest azot amino alifatic este necesar şi cea mai mare activitate este observată atunci când este încorporat într-o formă ciclică. Un substituent p-fluoro ajută activitatea. Gruparea C=O dă activitate optimă, deşi alte grupări, C(H)OH şi C(H)aril, dau de asemenea o activitate bună. Gruparea Y poate varia şi poate ajuta activitatea şi un exemplu este gruparea hidroxil a haloperidolului.

SAR-urile empirice ar putea fi interpretate ca sugerând că fragmentul 4-aril piperidino este superpozabil pe fragmentul 2-feniletilamino al DA şi, în consecinţă, ar putea promova afinitatea pentru receptorii D2 şi D3. Substituentul N-alchil lung ar putea ajuta la promovarea afinităţii receptorului şi la producerea activităţii de antagonism a receptorului şi/sau agonism invers.

Unii membri ai clasei sunt antagonişti ai receptorilor D2 şi D3 şi sunt agenţi antipsihotici extrem de puternici. EPS sunt extrem de marcate la unii membri ai acestei clase, ceea ce poate fi, parţial, din cauza unui bloc DA puternic în striat şi a aproape niciun bloc anticolinergic striat compensator. Majoritatea compuşilor nu au caracteristicile structurale asociate cu o activitate anticolinergică eficientă.

Haloperidol, USP. Haloperidolul, 4[4-(p-clorfenil)-4-hidroxipiperidona]-4'-n-fluorbutirofenona (Haldol), reprezentantul mai multor clase înrudite de derivaţi

aromatici de butilpiperidină, este un antipsihotic puternic util în schizofrenie şi în psihozele asociate cu afectarea creierului. Este adesea ales ca agent pentru a opri mania şi adesea folosit în terapia pentru sindromul Gilles de la Tourette. Dischineziile induse de haloperidol pot implica metabolit neurotoxicologic similar cu toxicul dopaminergic MPP+ (Fig. 12.8).

Figura 12.8 • Metabolizarea haloperidolului şi a posibililor metaboliţi neurotoxici ai săi.

benzimidazolinonă

o

Droperidol

Droperidol, USP. Droperidolul, 1-{1-[3-(p-fluorobenzoil)propil]-1,2, 3,6-tetrahidro-4-piridil}-2-benzimida-zolinonă (inapsină), poate fi utilizat singur ca neuroleptic preaestezic sau ca antiemetic. Datorită proprietăților sale foarte scurte și foarte sedative, utilizarea sa cea mai frecventă este în combinație (Innovar) cu agentul narcotic fentanil (Sublimaze) preanestezic.

Risperidonă. Risperidona (Risperdal, un benzizoxazol) are caracteristicile structurale ale unei molecule hibride între un antipsihotic butirofenon și un antidepresiv asemănător trazodonei. Profilul său superior de reacții adverse (comparativ cu haloperidol) la doze de 6 mg/zi sau mai puțin și riscul mai scăzut de diskinezie tardivă au contribuit la utilizarea sa foarte răspândită. De aceasta a beneficiat pacienții psihotici refractari, cu parkinsonismul controlat cu o zecime din doza de medicamente antiparkinsoniene utilizate cu haloperidol.33 Au fost, de asemenea, diminuate sindroamele anxioase și depresive coexistente. Se raportează că scade simptomele negative (de exemplu, sevraj, apatie) precum și pozitive (de exemplu, iluzii, halucinații) ale schizofreniei. Se pare că aceasta este o consecință a proprietăților antagoniste ale receptorului 5-HT2-D2 a combinației compusului.34 În general, motivele scăderii EPS și eficacitatea împotriva simptomelor negative sunt încă în curs de investigare. Este un antipsihotic atipic important. Risperidona este metabolizată în ficat de către CYP2D6 la un metabolit activ, 9-hidroxirisperidona. Deoarece acest metabolit și risperidona sunt aproape echipotente, eficacitatea clinică a medicamentului reflectă ambii compuși.

: benzizoxazol

Risperidonă (R = H)

Metabolit activ al risperidonei (R = OH)

Figura 12.9 • Calea metabolică majoră a ziprasidonei.

Chinolinonă

Arilpiperazina

CYP3A4/2D6

Eliminare t1/2 = 94 h

Figura 12.10 • Calea metabolică majoră pentru aripiprazol.

ziprasidonă. Ziprasidona (Geodon, un derivat de benzisotia-zolpiprazinilindolonă) are, de asemenea, caracteristicile structurale ale unei molecule hibride între un antipsihotic butirofenon şi un antidepresiv asemănător trazodonei. Este puternic metabolizat la patru metaboliţi majori, dintre care doar unul, S-metildihidroziprasidona, contribuie probabil la activitatea sa clinică (vezi Fig. 12.9). La om, mai puţin de 5% din doză este excretată nemodificat. Reducerea de către aldehid oxidaza reprezintă aproximativ 66% din metabolismul ziprasidonei; două căi oxidative care implică CYP3A4 hepatic reprezintă restul.

Aripiprazol. Aripiprazol (Abilify). Cel mai nou aripiprazol cu acţiune lungă (un derivat de arilpiperazină chinolinonă), pare a fi agonist parţial al receptorilor D2 (adică, stimulează anumiţi receptori D2 în timp ce îi blochează pe alţii, în funcţie de locaţia lor în creier şi de concentraţia medicamentului). Biodisponibilitatea aripiprazolului este de aproximativ 87%, concentraţia plasmatică maximă atinsă la 3 până la 5 ore după administrare. Este metabolizată prin dehidrogenare (vezi Fig. 12.10), hidroxilare oxidativă şi N-dealchilare, mediată în mare măsură de CYP-urile hepatice 3A4 şi 2D6.

Clasa difenilbutilpiperidinei poate fi considerată o modificare a clasei fluorobutirofenonei. Datorită lipofilităţii lor ridicate, compuşii au o acţiune în mod inerent lungă. Pimozida a fost aprobată pentru utilizare antipsihotică, iar penfluridolul a fost supus unor studii clinice în

Statele Unite. În general, efectele secundare ale celor doi compuşi seamănă cu cele produse de fluorobutirofenone.

jB-AMINOCETONE

Mai multe jB-aminocetone au fost examinate ca antipsihotice.31 Ele au evoluat în urma cercetărilor asupra lobelinei alcaloidelor. Caracteristicile structurale generale asociate cu activitatea pot fi observate în structura molindonei. În plus faţă de gruparea jB-aminocetonă, trebuie să existe o grupare arii poziţionată ca în molindonă. S-ar putea presupune că protonul de pe gruparea amino protonată din aceşti compuşi se leagă de electronii atomului de oxigen carbonil. Acest lucru ar produce un centru cationic, o distanţă de doi atomi şi o grupare arii care ar putea fi suprapusă pe caracteristicile analoge ale DA protonată.

Clorhidrat de molindonă. Clorhidratul de molindonă, 3-etil-6,7-dihidro-2-metil-5-morfolinometil)indol-4(5H)-onă monoclorhidrat (Moban), este un antipsihotic aproximativ la fel de puternic ca trifluoperazina. În general, efectele secundare seamănă cu cele ale fenotiazinelor.

BENZAMIDE

Benzamidele au evoluat din observaţiile conform cărora agentul gastro-procinetic şi antiemetic, metoclopramida, are activitate antipsihotică legată de blocul receptorului D2. S-a sperat că grupul ar putea produce compuşi cu responsabilitatea EPS diminuată. Această aşteptare pare să fi fost îndeplinită. O legătură H între amido H şi electronii neîmpărţiţi ai grupării metoxil pentru a genera un pseudo inel este considerată importantă pentru activitatea antipsihotică a acestor compuşi. Probabil, atunci când amina protonată este suprapusă peste cea a DA protonată, acest pseudo inel s-ar suprapune pe inelul aromatic al DA.34 Aceste caracteristici pot fi observate în sulpiridă şi remoxipridă.

Remoxipridă (Roxiam). Remoxiprida este un blocant al receptorilor D2.35 Este la fel de eficient ca haloperidolul cu mai puţine EPS şi efecte secundare autonome. Simptomele negative ale schizofreniei sunt diminuate. Medicamentul este clasificat ca un antipsihotic atipic. Odată cu utilizarea sa a fost raportată anemie aplastică care pune viaţa în pericol, ceea ce a determinat retragerea sa de pe piaţă.

În ceea ce priveşte antipsihoticele atipice, două evenimente de lungă durată din trecut pot arunca puţină lumină asupra evenimentelor de astăzi. Domeniul antidepresivelor care inhibă recaptarea a apărut atunci când a fost făcută doar o modificare structurală foarte mică într-un medicament antipsihotic, iar noua activitate a fost remarcată. (Activitatea antipsihotică a rămas.) Prin urmare, mici modificări ale structurii pot produce antipsihotice

care sunt active împotriva simptomelor depresive. De asemenea, mici modificări ale structurii ar putea oferi selectivitate printre receptorii D2.

Cu aproape 40 de ani în urmă, sa observat că tioridazina era mult mai puțin neplăcută pentru pacienți decât rudele sale.36 Sistemul său triciclic este mult mai nucleofil decât cel al majorității altor medicamente. Accentul la acea vreme, totuși, era de a crește potența miligramelor prin creșterea afinității receptorului D2 prin scăderea densității de electroni triciclici. Experiența clozapinei, cu densitate de electroni crescută a inelelor de legare la receptor și, prin urmare, afinitate mai scăzută, pare să valideze observația despre tioridazină și pare să permită mai multă selectivitate între receptorii D2. Scăderea blocurilor asupra, de exemplu, receptorii D2 striatali și, eventual, receptorii D2 mezocorticali ar putea produce medicamente care sunt mult mai puțin neplăcute pentru pacient. În plus, un bloc D2 mai puțin intens ar putea permite efectelor altor blocuri să constituie mai mult din acțiunea totală a medicamentului (de exemplu, blocul transportorului 5-HT). Câteva antipsihotice atipice au inele cu nucleofilitate crescută. Desigur, alte caracteristici structurale ar putea influența selectivitatea receptorului, de exemplu, creșterea obstacolului steric la legarea receptorului de către gruparea amino protonată sau la legarea inelului.

Agenți antimaniaci

SĂRURI DE LITIU

Sărurile de litiu folosite în Statele Unite sunt carbonatul (tetrahidratul) și citratul. Clorura de litiu nu este utilizată din cauza naturii sale higroscopice și pentru că este mai iritantă decât carbonatul sau citratul pentru tractul gastro-intestinal.

Specia activă din aceste săruri este ionul de litiu. Explicația clasică pentru activitatea sa antimaniacă este că seamănă cu ionul de sodiu (precum cu ionii de potasiu, magneziu și calciu) și poate ocupa pompa de sodiu. Spre deosebire de ionul de sodiu, acesta nu poate menține potențialele membranei. În consecință, ar putea preveni eliberarea excesivă de NT (de exemplu, DA) care caracterizează starea maniacale. Multe dintre acțiunile ionului de litiu au fost revizuite.37 În ciuda investigațiilor considerabile, modul de acțiune al litiului rămâne neclar. Posibilitatea majoră este ca litiul să reducă transducția semnalului prin calea de semnalizare a fosfatidilinozitolului prin inhibarea necompetitivă a inozitol fosfatazei. Ca rezultat, rezervorul de inozitol disponibil pentru

resinteza fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfatului (PIP2) este epuizată, nivelurile celulare ale PIP2 sunt scăzute, astfel, formarea enzimatică a mesagerului secund este redusă.

Indicațiile pentru sărurile de litiu sunt mania acută (de multe ori cu un agent neuroleptic puternic pentru control imediat, deoarece litiul are efect lent) și ca profilactic pentru a preveni apariția maniei bolii maniaco-depresive bipolare. Sărurile de litiu sunt, de asemenea, utilizate în depresia unipolară recurentă severă. Un efect al medicamentului care

ar putea fi pertinent este o creştere a sintezei serotoninei presinaptice. Unii au speculat că simpla reducere a transmisiei, prevenind, de exemplu, schimbările de dispoziţie în jos, ar putea fi o bază pentru acţiunea antidepresive.

Datorită solubilităţii sale în apă, ionul de litiu este distribuit pe scară largă în apa corpului. Tinde să se implice în numeroasele procese fiziologice care implică ioni de sodiu, potasiu, calciu şi magneziu, prin urmare, există multe efecte secundare şi potenţiale interacţiuni medicamentoase. Marja de siguranţă este scăzută; prin urmare, litiul trebuie utilizat numai atunci când

Nivelurile plasmatice pot fi monitorizate de rutină. În intervalul de doză dorit, efectele secundare pot fi controlate în mod adecvat.

Din cauza toxicităţii litiului, există un interes substanţial în proiectarea compuşilor mai siguri. Pe măsură ce se învaţă mai multe despre acţiunile specifice ale litiului, probabilitatea de proiectare cu succes a compuşilor proiectaţi să acţioneze asupra ţintelor specifice creşte. De fapt, carbamazepina şi acidul valproic, care vizează canalele de sodiu, se dovedesc a fi eficiente.38 Aceste două medicamente sunt discutate în secţiunea anticonvulsivante.

Carbonat de litiu, USP şi citrat de litiu. Carbonatul de litiu (Eskalith, Lithane) şi citratul de litiu (Cibalith-S) sunt sărurile disponibile comercial în Statele Unite.

O RECUNOAŞTERE

Porţiuni din acest text au fost preluate din capitolul Dr. Eugene I. Isaacson din ediţia a 11-a a acestei cărţi.

2. Care este mecanismul prin care acţionează antipsihoticele?

5. Care dintre următoarele medicamente este/sunt metabolizate într-un compus care va continua să aibă un efect sedativ şi hipnotic semnificativ?

REFERINŢE

Sateia, MJ, et al.: Sleep Med. Apoc. 12:319, 2008.

Huang, J.-K. şi Jan, C.-R.: Life Sci. 68:611, 2000.

Tariq, SH, şi colab.: Clin. Geriatr. Med. 24:93, 2008.

Azabadi, E.: Fr. J. Clin. Pharmacol. 61(6):761, 2006.

Weinberger, DR: N. Engl. J. Med. 344:1247, 2001.

Nemeroff, CB: Psihofarmacol. Taur. 37(4):113, 2003

Xue, H., şi colab.: J. Med. Chim. 44:1883, 2001.

Xue, H., şi colab.: J. Mol. Biol. 296:739, 2000.

Renard, S., şi colab.: J. Biol. Chim. 274:13370, 1999.

Buhr, A., şi colab.: Mol. Pharmacol. 49:1080, 1996.

Buhr, A., şi colab.: Mol. Pharmacol. 52:672, 1997.

Buhr, A., şi colab.: J. Neurochem. 74:1310, 2000.

Sternbach, LH: În Garattini, S., Mussini, E. şi Randall, LO (eds.). Benzodiazepinele. New York, Raven Press, 1972, p. 1.

Currie, KS: Agenţi antianxietate. În Abraham, DJ (ed.). Burger's Medicinal Chemistry, voi. 6, ed. a 6-a. Hoboken, NJ, John Wiley and Sons, 2003, p. 525.

Hadjipavlou-Litina, D., şi colab.: Chem. Rev. 104:3751, 2004.

Greenblatt, DJ şi Shader, RI: Benzodiazepinele în practica clinică. New York, Raven Press, 1974, p. 17 (şi referinţele din acesta).

Greenblatt, DJ, Shader, RI şi Abernethy, DR: N. Engl. J. Med. 309:345, 410, 1983.

Daniels, TC şi Jorgensen, EC: Depresive ale sistemului nervos central. În Doerge, RF (ed.). Manualul lui Wilson şi Gisvold de chimie organică, medicinală şi farmaceutică, ed. a 8-a. Philadelphia, JB Lippincott, 1982, p. 335.

Berger, FM: Meprobamat şi alţi derivaţi de glicol. În Usdin, E. şi Forrest, IS (eds.). Medicamente psihoterapeutice, partea a II-a. New York, Marcel Dekker, 1977, p. 1089.

Cram, DJ şi Hammond, GS: Chimie organică, ed. a 2-a. New York, McGraw-Hill, 1964, p. 295.

Mackay, FJ şi Cooper, JR: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 135:271, 1962.

Karlsson, H., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 98:4634, 2001.

Lewis, DA: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 98:4293, 2000.

Rowley, M., Bristow, LJ, şi Hutson, PH: J. Med. Chim. 44:477, 2001.

Akam, E. şi Strange PG: Biochem. Pharmacol. 6:2039, 2004.

Felder, CC: Life Sci. 68:2605, 2001.

Yeomans, J., et al.: Life Sci. 68:2449, 2001.

Gordon, M., Cook, L., Tedeschi, DH, şi colab.: Arzneim. Forsch. 13:318, 1963.

Horn, AS şi Snyder, SH: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 68:2325, 1971.

Miller, DD, şi colab.: J. Med. Chim. 30:163, 1987.

Altar, CA, Martin, AR şi Thurkauf, A.: Agenţi antipsihotici. În Abraham, DJ (ed.). Burger's Medicinal Chemistry, voi. 6, ed. a 6-a. Hoboken, NJ, John Wiley and Sons, 2003, p. 599.

Janssen, PAJ şi Van Bever, WFM: Butirofenone şi difenilbutilamine. În Usdin, E. şi Forrest, IS (eds.). Medicamente psihoterapeutice, partea a II-a. New York, Marcel Dekker, 1977, p. 869.

Chen, X.-M.: Ann. Rep. Med. Chim. 29:331, 1994.

van de Waterbeemd, H., and Testa, B.: J. Med. Chim. 26:203, 1983.

Howard, HR şi Seeger, TF: Annu. Rep. Med. Chim. 28:39, 1993 (şi referinţele din acesta).

Potter, WZ şi Hollister, LE: agenţi antipsihotici şi litiu. În Katzung, BG (ed.). Farmacologie de bază şi clinică, ed. a 10-a. New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2007, p. 457.

Emrich, HM, Aldenhoff, JB şi Lux, HD (eds.): Mecanisme de bază în acţiunea litiului. Lucrările simpozionului. Amsterdam, Extras Medica, 1981.

Leysen, D. şi Pinder, RM: Annu. Rep. Med. Chim. 29:1, 1994.

LECTURĂ SELECTATĂ

Cooper, JR, Bloom, FE şi Roth, RH: Baza biochimică a neurofarmacologiei, ed. a 8-a. New York, Oxford University Press, 2003.

Timmermans, PBMWM, Chiu, AT şi Thoolen, MJMC: receptori a-adrenergici. În Hansch, C., Sammes, PG şi Taylor, JB (eds.). Comprehensive Medicinal Chemistry, voi. 3, Membrane şi Receptori. Oxford, Pergamon Press, 1990, p. 133.

Roweley, M., Bristow, LJ şi Hutson, PH: Abordări actuale şi noi ale tratamentului medicamentos al schizofreniei. J. Med. Chim. 44:477, 2001.

Strange, PG: Medicamente antipsihotice: importanţa receptorilor dopaminergici pentru mecanismele acţiunilor terapeutice şi efectele secundare. Pharmacol. Apoc. 53:119, 2001.

Weinberger, DR: Anxietatea la frontiera medicinei moleculare. N. Engl. J. Med. 344:1247, 2001.

Dopaminergic central

Agenţi de semnalizare

A. MICHAEL CRIDER, MARCELO J. NIETO ŞI KENNETH A. WITT

Înţelegerea şi dezvoltarea farmacoterapiei concentrate pe dopamină (DA), în ceea ce priveşte tulburările sistemului nervos central (SNC), necesită înţelegerea şi integrarea mai multor discipline. Relaţia structură-activitate (SAR) dintre medicament şi ţintă, care formează fundamentul chimiei medicinale, trebuie să se bazeze pe capacitatea de a evalua şi discerne bolile investigate. Este necesar să se evalueze medicamentul în ceea ce priveşte nu numai ţinta, ci şi efectele organismului asupra medicamentului, natura bolii, acţiunile ulterioare ale ţintei şi orice potenţiale acţiuni „neţintă". În acest sens, farmacoterapia concentrată pe DA are numeroase avertismente din cauza lipsei noastre de înţelegere completă a bolilor specifice şi a acţiunii suprapuse a sistemelor dopaminergice din creier. Cu toate acestea, medicamentele respective abordate în acest capitol s-au dovedit a fi eficiente în managementul simptomologic al bolii Parkinson (BP) şi schizofreniei, îmbunătăţind semnificativ calitatea vieţii persoanelor care suferă de aceste stări de boală.

O DOPAMINĂ

DA acţionează ca un neurotransmiţător SNC, controlând emoţiile, mişcarea şi mecanismele de recompensă, precum şi servind ca precursor metabolic al norepinefrinei şi al epinefrinei. DA este clasificat ca un neurotransmiţător de catecolamină pe baza nucleului său catecol şi este derivat din aminoacidul tirozină. Tirozina este transportată prin bariera hemato-encefalică (BBB) în creier, unde este apoi preluată de neuronii dopaminergici. Condiţiile care afectează transportul tirozinei în creier influenţează semnificativ formarea DA. Odată ce L-tirozina intră în neuronul dopaminergic, este convertită în L-dihidroxifenilalanină (l-DOPA) de către enzima tirozinhidroxilază (TH), care este etapa de limitare a vitezei în sinteza DA. Ulterior, enzima L-aminoacid aromatic decarboxilaza (AADC) transformă l-DOPA în DA (Fig. 13.1). Nivelurile în mod normal ridicate de AADC din creier vor permite creşterea substanţială a nivelurilor de DA dacă nivelurile de l-DOPA sunt crescute. DA în sine nu traversează BBB; cu toate acestea, l-DOPA se încrucişează prin intermediul purtătorului mare de aminoacizi neutru.1

Depozitarea şi eliberarea dopaminei

DA este stocat în veziculele presinaptice neuronale, cu eliberarea sa controlată atât de impulsul nervos, cât şi de autoreceptorii DA prezenţi pe neuronii presinaptici (Fig. 13.2). Impulsul nervos (adică, potenţialul de acţiune) are ca rezultat o depolarizare rapidă determinând deschiderea canalelor ionice de calciu. Calciul stimulează apoi transportul

veziculelor către membrana sinaptică; vezicula şi membrana celulară fuzionează, ceea ce duce la eliberarea DA. În general, gradul de eliberare a DA depinde de rata şi modelul impulsului nervos. Cu cât viteza şi numărul de impulsuri sunt mai mari, cu atât mai mult DA este eliberat în fanta sinaptică - cel puţin până când concentraţiile veziculelor DA sunt epuizate. Procesul de eliberare poate fi, de asemenea, modulat prin intermediul autoreceptorilor DA, care sunt prezenţi pe neuronii presinaptici. Autoreceptorii DA acţionează ca un mecanism de control al feedback-ului negativ care modifică atât eliberarea, cât şi sinteza DA. În acest sens, agoniştii cu selectivitate pentru autoreceptorii DA presinaptici (subtipul D2) acţionează pentru a reduce nivelurile de DA, iar antagoniştii acţionează pentru a creşte nivelurile de Da.

Receptorii de dopamină

Efectele fiziologice mediate de dopaminergici sunt dependente de afinitatea şi selectivitatea unui ligand (agonist sau antagonist) pentru receptorii DA. Receptorii DA se încadrează în clasa mai mare de receptori metabotropi cuplaţi cu proteina G care sunt proeminenti în SNC de vertebrate. DA endogen este ligand primar pentru receptorii DA. Odată ce DA este eliberat din neuronii presinaptici, acesta acţionează asupra autoreceptorilor DA presinaptici şi receptorilor postsinaptici (Fig. 13.2). Receptorii DA sunt împărţiţi în cinci subtipuri, de la D1 la D5. Aceste cinci subtipuri sunt grupate în două categorii principale bazate pe structura şi mecanismele de transducţie de semnalizare. Receptorii D1 şi D5 sunt membri ai „familiei D1" de receptori DA; în timp ce receptorii D2, D3 şi D4 sunt membri ai „familiei D2".2 Activarea receptorilor din familia D1 stimulează formarea de adenozin monofosfat ciclic (cAMP) şi hidroliza fosfatidilinozitolului. Creşterea cAMP în neuroni este de obicei excitatoare şi poate induce un potenţial de acţiune prin modularea activităţii canalelor ionice. În timp ce, activarea receptorului din familia D2 inhibă sinteza cAMP, precum şi suprimă curenţii de Ca2+ şi activează curenţii K+ acţionaţi de receptor. Scăderea cAMP în neuroni este de obicei inhibitorie şi reduce eliberarea DA. Autoreceptorii DA sunt din familia D2.

Deşi receptorii din familiile D1 şi D2 au efecte opuse în ceea ce priveşte AMPc, semnificaţia fiziologică a interacţiunilor lor este mult mai complexă. Receptorii DA sunt răspândiţi în tot creierul, dar fiecare subtip are o distribuţie unică. În plus, receptorii DA postsinaptici există pe mai multe subtipuri neuronale (de exemplu, acid gamma-aminobutiric [GABA]ergic, glutamatergic,

şi neuroni colinergici). Medicamentele care acţionează ca agonişti sau antagonişti ai receptorului DA au adesea afinitate şi selectivitate diferite pentru subtipurile respective de receptor DA. Astfel, efectul net al oricărui agonist sau antagonist al receptorului DA asupra activităţii dopaminergice este dependent atât de efectele presinaptice cât şi postsinaptice ale acestuia. Această complexitate este în plus agravată de adaptările receptorilor în timpul stărilor de boală, cum ar fi PD şi schizofrenia3,4; deoarece unele subtipuri de receptori DA se vor regla în sus (număr crescut de receptori), în timp ce alte subtipuri vor regla în jos

(număr scăzut de receptori) în funcţie de stadiul bolii şi de profilul de timp al tratamentului medicamentos.

Transportor de dopamină

Transportorul de dopamină (DAT) este mecanismul principal prin care DA este îndepărtat din fanta sinaptică. DAT joacă un rol critic în inactivarea şi reciclarea DA prin pomparea activă a DA extracelular înapoi în terminalele nervoase presinaptice. Distribuţia regională a creierului DAT se găseşte în zone cu circuite dopaminergice stabilite (de exemplu, căile mezostriatale, mezolimbice şi mezocorticale). Localizarea sa celulară la terminalele presinaptice oferă o

în sinteza, eliberarea, stocarea, recaptarea şi activitatea receptorilor DA în neuronii presinaptici şi postsinaptici.

(AC, adenilat ciclază; cAMP, adenozin monofosfat ciclic; VT, transportor vezicul de monoamină.)

marker excelent al neuronilor dopaminergici care sunt afectaţi în PD.5 În plus, DAT are un profil farmacologic bine stabilit şi este ţinta principală a psihostimulanţilor (de exemplu, cocaină, amfetamina şi metilfenidat), care inhibă recaptarea DA în fanta sinaptică, rezultând stimularea locomotorie.

Metabolismul dopaminei

Metabolismul DA are loc prin acţiune enzimatică, prin monoaminoxidază (MAO) sau catecol-O-metiltransferaza (COMT) (Fig. 13.3). Există două forme de MAO, MAO-A şi MAO-B, ambele oxidând DA. DA este metabolizat de MAO-A intraneuronal şi de celulele gliale şi astrocite de către MAO-A şi MAO-B.6 În funcţie de cale, DA poate fi convertit fie în acid dihidroxifenilacetic (DOPAC), fie în acid homovanilic (HVA). La om, metabolitul principal al creierului este HVA, urmat de DOPAC. Acumularea de HVA în lichidul cefalorahidian (LCR) şi creier poate fi utilizată ca măsură a activităţii funcţionale a neuronilor dopaminergici din creier. Medicamentele care măresc turnover-ul DA (de exemplu, antipsihoticele) cresc, de asemenea, cantitatea de HVA din creier şi LCR.7

Căile dopaminergice

Pentru a înţelege acţiunile farmacoterapiei concentrate pe DA şi efectele adverse asociate, este necesar să se identifice principalele căi dopaminergice din creier.3,4,7 Neurotransmisia DA poate fi împărţită în câteva căi majore: căile neuronale nigrostriatale, mezocorticale, mezolimbice şi tuberohipofizare DA (Fig.4). Calea nigrostriatală reprezintă -75% din DA din creier, constând din corpuri celulare din substanţa neagră ai căror axoni se termină în striat (nucleii conjunctivi principali ai ganglionilor bazali). Este implicată în producerea mişcării,

ca parte a unui sistem numit bucla motorie a ganglionilor bazali şi este direct afectată în PD. Acest sistem poate fi, de asemenea, implicat în efectele secundare pe termen scurt ale medicamentelor antipsihotice (adică, tremor şi rigiditate musculară), precum şi efectele secundare pe termen lung ale diskineziei tardive. Calea mezocorticală îşi are originea în zona tegmentală ventrală şi se proiectează spre cortexul prefrontal. Este esenţială pentru funcţia cognitivă normală a cortexului prefrontal şi se crede că este implicată în motivaţie şi răspuns emoţional. Calea mezolimbică îşi are originea în corpurile celulare din zona tegmentală ventrală a mezencefalului şi se proiectează către componentele meziale ale sistemului limbic. Neuronii DA mezolimbici sunt implicaţi în comportamentul de plăcere şi recompensă şi sunt puternic implicaţi în dependenţă. Calea tuberohipofizară emană din nucleii periventriculari şi arcuaţi ai hipotalamusului, cu proiecţii către glanda pituitară şi eminenţa mediană a hipotalamusului (adică tractul DA tuberoinfundibular). Calea tuberohipofizară este implicată în reglarea prolactinei.

O BOALA PARKINSON

PD este o boală neurodegenerativă progresivă caracterizată prin tremor, rigiditate musculară, bradikinezie (încetinerea mişcării) şi dezechilibru postural8. Incidenţa PD este estimată la aproximativ 1% în populaţia generală cu vârsta peste 60 de ani9. etiologia PD rămâne necunoscută, mai mulţi factori par să joace un rol, inclusiv procesul de îmbătrânire, substanţele chimice din mediu, stresul oxidativ şi aspectele genetice. a patogenezei PD.11,12 Pe baza investigaţiilor în tratamentul primatelor tratate cu MPTP, un

s-a dezvoltat înţelegerea bazelor neurochimice ale PD. Simptomele primare legate de controlul motor s-au dovedit a fi rezultatul dereglării cortexului motor prin calea nigrostriatală. Dereglarea este cauzată de epuizarea neuronilor producători de DA din regiunea pars compacta a substanţei negre care se proiectează spre striat. Aceasta este adesea însoţită de corpi Lewy, care sunt agregate anormale de proteine care se dezvoltă în interiorul celulelor nervoase. La indivizii sănătoşi, stimularea receptorilor D1 din interiorul striatului are ca rezultat un flux excitator crescut de la talamus către cortexul motor şi este cunoscută ca „calea directă"; întrucât stimularea receptorilor D2 din striat are ca rezultat o scădere a fluxului excitator de la talamus către cortexul motor şi este cunoscută sub numele de „calea indirectă". Cu toate acestea, în condiţii de PD, pierderea aportului dopaminergic la nivelul striatului duce la o activitate scăzută în calea directă şi la o activitate crescută în calea indirectă (prin receptorii D1 şi, respectiv, D2). Ambele modificări duc la

scăderea aportului excitator la cortexul motor şi simptomologia hipocinetică asociată cu PD. Cu toate acestea, simptomele PD nu sunt observate până când aproximativ 80% dintre neuronii dopaminergici din striat nu au fost distruşi. Astfel, progresia semnificativă a bolii trebuie să aibă loc înainte de a exista o reducere observabilă a mişcării motorii şi a controlului.

Deşi pierderea DA în striatul este factorul neurologic primar asociat cu PD, au fost implicate şi alte căi şi receptori DA. S-a postulat că dereglarea căilor dopaminergice mezolimbice şi mezocorticale contribuie direct la stările depresive comune cu PD.13 S-a demonstrat că

demenţa cu PD se corelează cu o pierdere a răspunsului la medicamentele dopaminergice, care a fost corelată cu receptorii D3 redusi. colocalizate cu D1 şi D2 şi s-au dovedit a avea o expresie redusă în ganglionii bazali ai creierului PD postmortem.14-16 Cu toate acestea, recunoaşterea căii dopaminergice şi a modificărilor receptorilor nu a condus la un tratament mai eficient decât levodopa, care rămâne standardul de aur. Studiile clinice pe rotigotină agonistă D1/D2/D3 s-au arătat promiţătoare în atenuarea simptomelor de PD precoce.17 Cu toate acestea, pur şi simplu obţinerea unui raport optim de activitate a medicamentului la aceşti receptori nu va încetini degenerarea neuronilor dopamineri. Cu toate acestea, farmacoterapia actuală PD este centrată pe înlocuirea activităţii dopaminergice în striatul. Indiferent dacă aceasta este pentru a îmbunătăţi eliberarea DA din neuronii rămaşi, pentru a creşte sinteza DA, pentru a furniza agonişti DA exogeni sau pentru a reduce metabolismul DA, niciuna dintre aceste abordări sau combinaţii nu s-a dovedit a oferi un tratament de succes pe termen lung al simptomelor.

Levodopa/Carbidopa

Prima descoperire semnificativă în tratamentul PD a apărut odată cu introducerea unei doze mari de levodopa. Fahn18 s-a referit la aceasta ca la o dezvoltare revoluţionară în tratarea pacienţilor cu Parkinson. Motivul pentru utilizarea levodopei pentru tratamentul PD a fost stabilit la începutul anilor 1960. S-a demonstrat că pacienţii cu Parkinson au scăderea nivelului striat de DA şi excreţia urinară redusă de DA. De atunci, levodopa s-a dovedit a fi remarcabil de eficientă pentru tratarea simptomelor PD.19 Datorită acţiunii enzimatice a MAO-A în tractul gastrointestinal (GI) şi AADC la periferie, doar un mic procent (1%-2%) de levodopa este livrat în SNC. Administrarea concomitentă de levodopa cu inhibitorul AADC, carbidopa, previne decarboxilarea levodopei în afara SNC. Combinaţia dintre levodopa şi carbidopa are ca rezultat o creştere substanţială a eliberării DA la SNC cu o scădere a efectelor secundare periferice. Terapia pe termen lung cu levodopa duce la complicaţii motorii previzibile. Acestea includ pierderea eficacităţii înainte de următoarea doză („eliminare"), fluctuaţii ale răspunsului motor („pornire/oprire") şi mişcări nedorite (dischinezie).20,21 Se crede că aceste efecte sunt cauzate de incapacitatea terapiei cu levodopa de a restabili nivelurile normale de DA în SNC.22 Ca urmare, utilizarea pacienţilor DA cu acţiune mai lungă poate fi benefică pentru pacienţii parkinsonieni.

Levodopa, Farmacopeea Statelor Unite (USP). Levodopa, acid (S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoic, este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, uşor solubilă în apă, solubilă în soluţii acide şi bazice şi practic insolubilă în alcool, cloroform şi eter. Soluţiile apoase sunt neutre până la uşor acide (pKa = 9,9 şi 11,8).23 Levodopa este absorbită rapid din intestinul subţire printr-un sistem de transport activ pentru aminoacizii aromatici. Este distribuit pe scară largă în majoritatea ţesuturilor corpului, dar mai puţin în SNC şi se leagă de proteinele plasmatice doar într-o mică măsură (10%-30%). Levodopa este intens decarboxilată prin metabolismul de prim pasaj în ficat. O cantitate mică este metilată la 3-O-metildopa (3OMD), care se acumulează în SNC datorită timpului său lung de înjumătăţire. Cea mai mare parte a levodopa este convertită în DA, cantităţi mici din care la rândul lor sunt metabolizate în

norepinefrină și epinefrină. Au fost identificați cel puțin 30 de metaboliți ai levodopei. Metaboliții DA sunt excretați rapid în urină. Principalii metaboliți DOPAC și HVA (Fig. 13.3) reprezintă până la 50% din doza administrată. După terapia prelungită cu levodopa, raportul dintre DOPAC și HVA excretat poate crește, reflectând probabil o depleție a donatorilor de metil necesari metabolizării de către COMT. Medicamentele antipsihotice, cum ar fi fenotiazinele, butirofenonele și reserpina interferează cu efectele terapeutice ale levodopei, iar inhibitorii MAO nespecifici interferează cu inactivarea DA. Medicamentele anticolinergice (de exemplu, trihexifenidil, benztropina și prociclidina) acționează sinergic cu levodopa pentru a ameliora anumite simptome de PD, în special tremor. Cu toate acestea, dozele mari de medicamente anticolinergice pot încetini suficient golirea gastrică pentru a provoca o întârziere a reabsorbției levodopei de către intestinul subțire. Agenții simpatomimetici, cum ar fi epinefrina sau izoproterenolul, pot, de asemenea, intensifica efectele secundare cardiace ale levodopei. La unii pacienți, administrarea concomitentă de antiacide poate crește absorbția GI a levodopei. Levodopa este în esență un promedicament; care este el însuși inactiv, dar după penetrare, BBB este metabolizat în DA. Levodopa este indicată pentru tratamentul parkinsonismului idiopatic, postencefalitic și simptomatic.

Carbidopa, USP. Carbidopa, acid (5)-3-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-hidrazinil-2-metilpropanoic, este o pulbere cristalină albă, ușor solubilă în apă (pKa = 7,8). Carbidopa este absorbită mai lent decât levodopa și se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 36%.23 Carbidopa este metabolizată la doi metaboliți principali (acid a-metil-3-metoxi-4-hidroxifenil-propionic și acid a-metil-3,4-dihidroxifenilpropionic). Acești doi metaboliți sunt eliminați în principal prin urină nemodificati sau sub formă de conjugați glucuronid. Carbidopa nemodificată reprezintă 30% din totalul excreției urinare. Nu au fost descrise interacțiuni medicamentoase.

Inhibitori MAO-B

Inhibitorii MAO sunt utilizați pentru a prelungi timpul de înjumătățire plasmatică al levodopei sau pentru a bloca metabolismul striat al DA. Inițial,

utilizarea inhibitorilor MAO neselectivi a condus la efecte adverse grave cauzate de inhibarea periferică a monoaminelor. Utilizarea inhibitorilor MAO-B selectivi scade riscul unei crize hipertensive care este asociata cu inhibitorii MAO neselectivi. Adăugarea unui inhibitor selectiv de MAO-B la terapia cu levodopa scade atât metabolismul DA care este produs din levodopa, cât și DA care este deja prezent în striat.

Selegilina este un inhibitor ireversibil MAO-B. Spre deosebire de compușii care inhibă MAO-A, selegilina nu produce așa-numitul efect de brânză. Aceasta este o criză hipertensivă a sistemului cardiovascular cauzată de niveluri crescute de p-tiramină și alte amine simpatomimetice cu acțiune indirectă care se găsesc în anumite alimente (de exemplu, vin

roşu, brânză şi hering).24 Selegilina potenţează efectele levodopei prin blocarea metabolismului său de către MAO. Atunci când este administrată cu levodopa, selegilina permite o reducere a dozei zilnice şi pare să îmbunătăţească efectul de uzură al levodopei. Cu toate acestea, dacă selegilina este capabilă să exercite un efect neuroprotector în PD este neconcludent.25 Selegilina este metabolizată extensiv la primul pasaj pentru a produce N-desmetilselegilină, l-metanfetamina şi l-amfetamina. Aceşti metaboliţi au fost implicaţi în unele dintre efectele adverse psihomotorii şi cardiovasculare ale selegilinei.26

Rasagilina este un inhibitor selectiv ireversibil al MAO-B care este de aproximativ cinci ori mai puternic decât selegilina. Izomerul R este enantiomerul activ, în timp ce izomerul S demonstrează doar o inhibare slabă a MAO-B. Similar cu selegilina, rasagilina nu produce efectul caracteristic de brânză care este observat pentru inhibitorii MAO neselectivi.27 Efectul neuroprotector al rasagilinei este dedus de grupa propargil. Acest efect este observat la concentraţii de medicament mult sub cele necesare pentru a provoca inhibarea MAO-B. Au fost propuse mai multe mecanisme pentru efectul neuroprotector al rasagilinei, inclusiv (a) o scădere a proteinelor proapoptotice (Bax şi Bad), (b) o creştere a proteinelor antiapoptotice (Bcl-2 şi Bcl-xL) şi (c) stabilizarea potenţialului membranei mitocondriale, prevenind astfel eliberarea ulterioară a proteinelor proapoptotice,29.

Selegilină Rasagilină

Clorhidrat de Selegilină, USP. Clorhidratul de Selegilină, (R)-N-metil-N-(1-fenilpropan-2-il)prop-2-in-1-amină clorhidrat (Eldepryl), este o pulbere de culoare albă, liber solubilă în apă şi metanol (pKa = 7,4).30 Selegilina este uşor absorbită din GI. Este bine distribuit în organism şi pătrunde în SNC. Selegilina are un volum aparent mare de distribuţie, un timp de înjumătăţire scurt şi un clearance oral foarte mare, indicând un metabolism extins nu numai în ficat, ci şi prin biotransformare extrahepatică. Livrarea transdermică reduce metabolismul de primă trecere şi oferă niveluri plasmatice mai mari şi mai prelungite de selegilină nemodificată şi niveluri mai scăzute de metaboliţi în comparaţie cu administrarea orală.31 Sistemul transdermic de selegilină (EMSAM) a fost recent aprobat pentru tratamentul depresiei.23 Selegilina administrată cu fluoxetină poate produce un sindrom de iritabilitate „serotonină" crescut (CNS).

Capitolul 13 # Agenţii de semnalizare dopaminergică centrală 475 tonus muscular, conştienţă alterată), iar cu meperidină poate duce la agitaţie, convulsii, diaforeză şi febră, care pot evolua spre comă, apnee şi moarte. Reacţiile la medicamente pot apărea la câteva săptămâni după retragerea selegilinei. Utilizarea selegilinei ca monoterapie este limitată la pacienţii mai tineri cu boală precoce şi fără simptome invalidante.

Mesilat de rasagilină. Mesilatul de rasagilină, (R)-N-(prop-2-inil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amină metansulfonat (Azilect), aparţine familiei propargilaminelor şi este o pulbere

albă până la aproape albă, solubilă în apă sau etanol, uşor solubilă în izopropan. Rasagilina se absoarbe rapid. Legarea de proteinele plasmatice pentru rasagilină variază de la 88% la 94%, cu legarea specifică de albumina serică fiind de 61% până la 63%. El suferă o biotransformare completă înainte de excreţie, în principal prin N-dealchilare şi hidroxilare, pentru a produce trei metaboliţi majori: 1(R)-aminoindan, 3-hidroxi-N-propargil-1-aminoindan şi 3-hidroxi-1-aminoindan. Ambele căi oxidative sunt catalizate de enzimele citocromului P450 (CYP), în principal izoenzima 1A2. Rasagilina şi metaboliţii săi sunt supuşi conjugarii glucuronidelor cu excreţie urinară ulterioară.29 Inhibitorii CYP1A2 pot creşte concentraţiile plasmatice ale rasagilinei de până la două ori.32,33 Deoarece rasagilina este un inhibitor selectiv şi ireversibil al MAO-B, durata sa de acţiune este independentă de timpul de înjumătăţire al medicamentului, iar rata de regenerare a medicamentului este determinată în schimb de înjumătăţirea vieţii. MAO-B. Această caracteristică este potenţial benefică în PD, unde efectul prelungit al rasagilinei poate fi capabil să limiteze răspunsurile fluctuante care sunt caracteristice tratamentului medicamentos pe termen lung cu levodopa.34

Agonişti ai dopaminei

Adăugarea de agonişti DA la terapia cu levodopa a câştigat popularitate pe scară largă în tratamentul PD.35 Agoniştii DA nu numai că produc mai puţină diskinezie, dar au fost emise ipoteza că încetinesc degenerarea progresivă a neuronilor DA36. (apomorfină, pramipexol, ropinirol şi rotigotină).

DERIVATE DE ERGOT

Pergolida se leagă cu afinitate mare ca agonist la receptorii de tip D2 şi 5-HT2B.37 Compusul se leagă şi la receptorii D1, dar cu o afinitate de aproximativ 300 de ori mai mică decât la receptorii D2. Se crede că pergolida induce boala valvulară a inimii acţionând asupra receptorilor 5-HT2B.38 Din cauza potenţialului de afectare a valvei cardiace, pergolida a fost recent retrasă de pe piaţă.23 Cabergolina prezintă o afinitate mare la receptorii de tipul D2, cu o selectivitate de peste 50 de ori în comparaţie cu receptorii de tipul D139. Receptorii 5-HT2B.37 Compusul este aprobat în Statele Unite numai pentru hiperprolactinemie, dar este utilizat în alte ţări pentru tratamentul PD. La doza mică utilizată în tratamentul hiperprolactinemiei, cabergolina nu pare să crească riscul de complicaţii ale valvei cardiace.23 Bromocriptina acţionează ca un agonist la receptorii de tipul D2 şi un antagonist la receptorii de tipul D1.40 În plus, prezintă afinitate mare la receptorii 5-HT2A şi 5-HT2B. Deşi bromocriptina acţionează ca un agonist la receptorii 5-HT2A, ea prezintă agonism parţial la 5-HT2B

În comparaţie cu cabergolina, bromocriptina prezintă mai puţină diskinezie, care poate fi legată de activitatea sa de Drantagonist.37

Mesilat de bromocriptină, USP. Mesilat de bromocriptină, (6aR,9R)-5-bromo-W-((2R,5S,10aS,10bS)-10b-hidroxi-5-izobutil-2-izopropil-3,6-dioxooctahidro-2H-oxazolo[3,2- a]pirolo[2,1c]pirazin-2-il)-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahid roindolo[4,3-

fg]chinolin-9-carboxamidă metansulfonat (Parlodel), este un solid alb solubil în etanol şi uşor solubil în apă (p.6).' Bromocriptina este absorbită rapid după administrarea orală şi are o biodisponibilitate sistemică scăzută datorită metabolismului său extins de prim pasaj. Bromocriptina intră rapid în creier cu un timp de înjumătăţire pentru absorbţie în creier de aproximativ 0,3 ore; 8% din medicament traversează BHE.23 Metaboliţii sunt excretaţi în principal în bilă şi fecale. Metabolismul hepatic de prim pasaj ridicat implică un risc crescut de interacţiuni medicamentoase. Administrarea concomitentă cu antagonişti DA, metoclopramidă sau domperidonă poate agrava simptomele parkinsoniene şi poate induce reacţii adverse extrapiramidale (EPS). Alte medicamente care pot interacţiona cu bromocriptina sunt medicamentele puternic legate de proteinele plasmatice (de exemplu, warfarina, creşterea discineziei cauzate de bromocriptină); macrolide antibacteriene (efecte dopaminergice sporite); şi cofeină (creşterea concentraţiilor plasmatice de bromocriptină). Combinaţia dintre inhibitori de levodopa/AADC cu bromocriptină permite reducerea dozei de levodopa. Astfel, efectele secundare ale levodopei sunt scăzute, rezultând o stimulare mai continuă a receptorilor DA.

Cabergoline. Cabergolină, (6aR,9R,10aR)-7-alil-A-(3-(dimetilamino)propil)-N-(etilcarbamoil)-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidroindolo[4,3-fg]chinolin-9-carboxamidă albă (doloretilcarbamoil) este solubilă sub formă de cloro-alcool, polorextindă, albă şi A,A-dimetilformamidă; uşor solubil în soluţii acide şi în n-hexan; şi insolubil în apă. După administrarea orală, concentraţiile plasmatice maxime sunt atinse în decurs de 2 până la 3 ore. Cabergolina se leagă moderat de proteinele plasmatice într-o manieră independentă de concentraţie. Biodisponibilitatea absolută a cabergolinei este necunoscută. Cabergolina este metabolizată pe scară largă de către ficat, în principal prin hidroliza legăturii acilureice a fragmentului uree. Metabolismul CYP450 pare a fi minim. Metaboliţii majori identificaţi până acum nu contribuie la efectul terapeutic al cabergolinei. Mai puţin de 4% este excretat nemodificat în urină. Excreţia fecală reprezintă calea principală de eliminare a cabergolinei. Nu s-au raportat interacţiuni ale cabergolinei cu alţi agenţi antiparkinsonieni. Claritromicina poate creşte concentraţia plasmatică a cabergolinei prin inhibarea atât a CYP3A4, cât şi a glicoproteinei P.42 Cabergolina este un agonist puternic al receptorului D2 şi este indicată pentru tratamentul tulburărilor hiperprolactinemice, fie idiopatice, fie cauzate de adenoamele hipofizare.

DERIVATE NU POT

Pramipexolul acţionează ca un agonist la receptorii D2 şi D3 cu o afinitate mai mare pentru receptorii D3 decât D2. Compusul nu are afinitate apreciabilă pentru receptorii D1, D5, 5-HT2A şi 5-HT2B.37 Dischinezia redusă asociată cu pramipexol în comparaţie cu cabergolina poate fi legată de afinitatea sa scăzută pentru receptorul D1. Ropinirolul are o selectivitate de aproximativ 20 de ori pentru receptorii D3 umani donaţi în comparaţie cu receptorii D2. În plus, ropinirolul are afinitate scăzută pentru receptorii de tip 5-HT2A, 5-HT2B şi D1.37 Un studiu recent sugerează că agoniştii D3 pot fi capabili să restabilească neuronii DA şi să

exercite un efect neuroprotector.43 Aceste dezvoltări ar putea oferi noi opţiuni terapeutice interesante pentru pacienţii cu Parkinson.

Clorhidrat de apomorfină, USP. Clorhidratul de apomorfină, (6aR)-6-metil-5,6,6a,7-tetrahidro-4H-dibenzo[de,g] chinolon-10,11-diol clorhidrat (Apokyn), este o pulbere sau un cristal alb sau aproape alb solubil în apă fierbinte (pKa = 8,92). Apormorfina este un alcaloid aporfin din clasa benzochinolinelor. Apomorfina orală este slab absorbită şi are o biodisponibilitate mai mică de 4%. La administrarea subcutanată, apomorfina este complet absorbită. În 10 până la 20 de minute, concentraţia maximă a medicamentului este distribuită din plasma sanguină în LCR. Alte căi potenţiale de administrare includ perfuzia subcutanată continuă, perfuzia intravenoasă, aplicarea spray intranazal, administrarea sublinguală şi rectală.23 Agentul este de natură foarte lipofilă, permiţând difuzia rapidă în BHE după injectare. Apomorfina are un timp de înjumătăţire plasmatică scurt; cu toate acestea, efectele clinice pot dura de la 60 la 90 de minute. Apomorfina prezintă un grad semnificativ de variabilitate între pacienţi în profilul său farmacocinetic. Studiile atât pe căile de injectare intravenoasă, cât şi pe cele subcutanate au constatat acest lucru

variaţia nu a fost atribuită numai greutăţii corporale, vârstei, sexului şi duratei dozei/duratei PD sau l-DOPA. Apomorfina este metabolizată pe scară largă. Căile ipotetice includ sulfatarea, A-demetilarea, glucuronidarea şi oxidarea. Injecţiile subcutanate de apomorfină sunt eliminate renal şi hepatic, majoritatea părând a fi eliminate renal. Sunt necesare ajustări ale dozelor atât în insuficienţa hepatică, cât şi în cea renală. Se crede că activitatea apomorfinei este cauzată de stimularea receptorilor de tip D1 şi D2 postsinaptici din caudat/putamen din creier. Apomorfina este indicată pentru tratamentul acut, intermitent al hipomobilităţii, al episoadelor „off" („terminarea dozei" şi episoadele de pornire/oprire imprevizibile) asociate cu PD avansată.23

Diclorhidrat de pramipexol. Pramipexol diclorhidrat, (S)-2-amino-6-propilamino-diclorhidrat (Mirapex), este o pulbere albă până la aproape albă solubilă în apă, uşor solubilă în metanol şi etanol şi practic insolubilă în diclormetan. După administrarea orală, pramipexolul este uşor absorbit. Proprietăţile farmacocinetice diferă între bărbaţi şi femei, zona sub curbă (ASC) pentru fiecare nivel de doză fiind cu 35% până la 43% mai mare la femei, în principal din cauza clearance-ului oral cu 24% până la 27% mai mic. Medicamentul suferă o biotransformare hepatică minimă şi este excretat practic nemodificat în urină prin secreţia tubulară renală. Pramipexolul interacţionează cu medicamentele excretate prin secreţia tubulară renală (antagonişti H2, diuretice, verapamil, chinidină, chinină), ceea ce duce la scăderea clearance-ului pramipexolului44,45. Pramipexolul este indicat pentru tratamentul semnelor şi simptomelor PD idiopatică, singur sau în combinaţie cu levodopa. Este, de asemenea, indicat pentru tratamentul simptomatic al sindromului picioarelor neliniştite (RLS) idiopatic moderat până la sever.

Clorhidrat de Ropinirol. Clorhidratul de ropinirol, clorhidratul de 4-(2-(dipropilamino)etil)indolin-2-onă (Requip), este o pulbere de culoare albă până la galben verzui pal, care este foarte solubilă în apă. Ropinirolul este absorbit rapid după

administrarea orală, concentraţiile plasmatice maxime fiind în general atinse după aproximativ 1,5 ore, iar timpul de înjumătăţire prin eliminare pare a fi de aproximativ 3 ore. Ropinirolul este, de asemenea, distribuit rapid şi extensiv din compartimentul vascular şi prezintă o legare scăzută de proteinele plasmatice, care este independentă de concentraţia sa plasmatică. Acest medicament este eliminat prin metabolizare în ficat, doar 10% fiind excretat nemodificat. Principalul metabolit al ropinirolului este metabolitul A-despropil. Glucuronida acestui metabolit şi metabolitul acidului carboxilic, 4-carboximetilindolin-2-ona, reprezintă doar 10% din doza administrată. Niciunul dintre metaboliţi nu este activ farmacologic, iar excreţia produselor derivate din ropinirol se face în principal prin urină. Principala izoenzimă CYP450 implicată în metabolizarea ropinirolului este CYP1A2. S-a demonstrat că inhibitorii sau inductorii acestei enzime modifică clearance-ul ropinirolului.46,47 Se crede că ropinirolul acţionează ca un agonist la receptorii D2 postsinaptici. Ropinirolul este indicat pentru tratamentul semnelor şi simptomelor de PD idiopatică şi RLS primar moderat până la sever.

Rotigotină. Rotigotina, (6S)-6-{propil[2-(2-tienil) etil]amino}-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenol (Neupro), este o nonergolină care este disponibilă ca sistem transdermic pe bază de silicon, matrice autoadeziv, pentru livrare continuă

 pe o perioadă de 24 de ore. Aproximativ 45% din medicament este eliberat în 24 de ore. Timpul de înjumătăţire terminal al rotigotinei este de 5 până la 7 ore după îndepărtarea plasturelui. Rotigotina se leagă în proporţie de 90% de proteinele plasmatice. Compusul suferă un metabolism extins şi are o biodisponibilitate scăzută pe cale orală. Principalii metaboliţi ai rotigotinei sunt conjugaţii glucuronid şi sulfat de rotigotină şi conjugaţii sulfat de A-despropilrotigotină şi A-destieniletil rotigotină. Rotigotina este excretată prin urină (71%) şi fecale (11%).23 Studiile care au utilizat microzomi hepatici umani nu au găsit interacţiuni cu substraturile CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 şi CYP3A4.48 Sistemul transdermic de rotigotină conţine riscuri individuale de sulfite şi metabisulfite de sodiu, care pot fi sensibile la toate tipurile de sodiu. reactii. În plus, somnolenţa este o reacţie adversă frecventă la indivizii trataţi cu rotigotină, iar pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape în timpul terapiei.23 În celulele ovarelor de hamster chinezesc (CHO) transfectate, rotigotina se leagă cu afinitate ridicată la receptorii D3 şi D2L (variantele din subtipul receptorului D2 sunt cauzate de inserarea celor 29 de aminoacizi D29 şi D29). Celulele CHO, rotigotina prezintă o selectivitate de peste 30 de ori la receptorii D3 faţă de D2.48 Rotigotina a fost aprobată în mai 2007 pentru tratamentul PD în stadiu incipient.

Inhibitori COMT

Atunci când este administrată cu un inhibitor AADC, levodopa circulantă este metabolizată în principal de COMT. Prin urmare, în prezenţa unui inhibitor COMT, metabolismul periferic al levodopei este scăzut.

Tolcapone este un inhibitor selectiv şi reversibil al COMT în SNC şi periferie. Inhibarea COMT la periferie reduce formarea de 30MD în ţesuturile care au activitate semnificativă a C0MT. S-a speculat că 30MD poate concura cu absorbţia levodopei în SNC şi, prin urmare, contribuie la efectul de epuizare al levodopei. Administrarea de levodopa în asociere cu un inhibitor de dopa decarboxilază (carbidopa) şi un inhibitor C0MT (tolcaponă) creşte eliberarea de levodopa în SNC. Prin urmare, se menţin niveluri mai continue de levodopa şi DA.50 Spre deosebire de tolcaponă, entacapona nu pătrunde în nicio măsură în BHE. Astfel, compusul inhibă doar C0MT periferic. Atunci când este combinată cu levodopa şi carbidopa, entacapona oferă mai puţine fluctuaţii motorii la pacienţii cu Parkinson. Un alt avantaj al entacaponei fata de tolcapone este lipsa ei de hepatotoxicitate.51

Tolcapone. Tolcapona, 3,4-dihidroxi-4'-metil-5-nitrobenzofenona (Tasmar), este un compus cristalin galben, inodor, nonhigroscopic (pKa = 4,78). Tolcapona este absorbită rapid după administrarea orală. Tolcapona se leagă puternic de albumina plasmatică (>98%) şi, prin urmare, distribuţia sa este limitată. Tolcapone are un metabolism scăzut de prim pasaj. Este aproape complet metabolizat în ficat înainte

excreţie, iar 60% este excretată prin rinichi. Metabolitul principal al tolcaponei este un conjugat glucuronid inactiv. Inhibitorii COMT cresc efectele cronotrope şi aritmogene ale epinefrinei.52,53 Tolcapone este indicat ca adjuvant la levodopa/carbidopa pentru managementul semnelor şi simptomelor PD.

Entacaponă. Entacapona, (E)-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-N,N-dietil-2-propenamida (Comtan), este un nitrocatecol care este practic insolubil în apă (pKa = 4,50). Entacapona este absorbită rapid după administrarea orală şi nu traversează BHE. Entacapona nu se distribuie pe scară largă în ţesuturi din cauza legăturii sale mari de proteinele plasmatice şi este complet metabolizată înainte de excreţie. Principala cale metabolică este prin izomerizarea la cizizomer urmată de glucuronidarea directă a părintelui şi a izomerului cis. Conjugaţii glucuronid sunt inactivi. Entacapone se elimină în fecale (90%) şi urină (10%). Entacapone este indicată ca adjuvant la levodopa/carbidopa pentru tratarea pacienţilor cu PD idiopatică care prezintă semnele şi simptomele dispariţiei de la sfârşitul dozei.

Carbidopa/Levodopa/Entacapone. Levodopa, carbidopa şi entacapona (Stalevo) sunt formulate împreună pentru a profita de mecanismul de acţiune al fiecărui compus. Când entacapona este administrată concomitent cu levodopa şi carbidopa, nivelurile plasmatice ale levodopa sunt mai mari şi mai susţinute.23 Pentru proprietăţile de absorbţie, distribuţie, metabolism şi excreţie (ADME) şi interacţiunile medicamentoase, consultaţi monografia anterioară.

Alte medicamente antiparkinsoniane

Agenţii anticolinergici au fost utilizaţi în stadiile incipiente ale PD, frecvent cu amantadină şi selegilină. Anticolinergicele cel mai frecvent utilizate sunt benztropina, trihexifenidilul, orfenadrina şi prociclidina. Aceşti compuşi sunt cei mai utili pentru tratarea aspectului tremor al PD. Deoarece majoritatea persoanelor cu PD sunt în vârstă, anticolinergicele pot afecta funcţia cognitivă. În plus, anticolinergicele pot produce diferite efecte secundare prin blocarea receptorilor muscarinici periferici.21,26.

Amantadina a demonstrat efecte benefice în tratamentul PD, în special în atenuarea dischineziilor.26 Deşi amantadina are proprietăţi de eliberare a DA, alte mecanisme farmacologice par să fie implicate în efectul său antiparkinsonian. Compusul este un antagonist slab necompetitiv A-metil D-aspartat (NMDA), dar diferă în acţiunea sa de antagonistul NMDA MK-801 într-un model de rozătoare de PD.54 În plus, amantadina inhibă puternic funcţia acetilcolinei nicotinice în hipocamp.55

O ANTIPSIHOTICE

Boala psihotică este o compilaţie de tulburări multiple, inclusiv schizofrenia, faza maniacală a sindromului bipolar, psihoza idiopatică acută şi alte afecţiuni marcate de agitaţie severă56, totuşi termenul „psihoză" este cel mai adesea asociat cu schizofrenie. Schizofrenia afectează aproximativ 1% din populaţia SUA57, cu implicaţii atât genetice58, cât şi de dezvoltare neurologică59. Schizofrenia se caracterizează prin iluzii, comportamente anormale, halucinaţii şi tulburări de gândire (de exemplu, simptome pozitive), precum şi pierderea emoţiilor, abilităţilor şi motivaţiei normale (adică, simptome negative). Deşi etiologia schizofreniei este necunoscută, principalele teorii neurochimice se concentrează pe DA60 şi, mai recent, pe glutamat şi serotonina.61,62 O mare parte din cunoştinţele noastre actuale despre mecanismele implicate în schizofrenie provin din analiza efectelor medicamentelor antipsihotice.

Ipoteza DA a schizofreniei (DHS) a fost principala teorie neurochimică a schizofreniei de mai bine de 30 de ani. Baza DHS constă în capacitatea medicamentelor antipsihotice de a bloca receptorii DA (subtipul receptorului D2) corelat pozitiv cu potenţa lor clinică în atenuarea simptomelor schizofreniei. Alte variante ale DHS sugerează un dezechilibru între căile dopamingerice, care poate fi de natură fazică.64,65 În ceea ce priveşte simptomatologia, se crede că o dereglare în calea mezocorticală DA contribuie la simptome negative.66,67 Studiile cu tomografie cu emisie de pozitroni (PET) sugerează că persoanele cu receptori schizofalii pot avea scăderea dereniei pre-schizofale1. cortexul.68 Se crede că receptorii presinaptici D1 din cortexul prefrontal modulează activitatea glutamatergică, afectând direct memoria de lucru la indivizii cu schizofrenie.69 Se crede că simptomele pozitive sunt derivate din hiperactivitatea receptorului D2 sau din suprareglarea în calea mezolimbică. simptome negative ale schizofreniei, este clar că DA este un mediator critic. Cu toate acestea, au fost implicaţi şi alţi transmiţători. Antagoniştii receptorilor NMDA de glutamat (de exemplu, fenciclidină, ketamina) produc simptome psihotice la om. O dereglare combinată de glutamat şi DA a fost, de asemenea, implicată în schizofrenie.71 De

asemenea, serotonina are efecte modulatoare asupra căilor DA din creier şi a fost implicată în reducerea efectelor secundare induse de antagoniştii receptorilor D2.

Agenţi antipsihotici tipici

Antipsihoticele tipice (cunoscute şi ca antipsihotice de prima generaţie sau convenţionale, neuroleptice clasice sau tranchilizante majore) sunt o clasă de medicamente antipsihotice dezvoltate pentru prima dată în anii 1950 şi utilizate pentru tratarea psihozei (în special, schizofrenia). Antipsihoticele tipice includ fenotiazine, tioxantene, butirofenone, difenilbutilpiperidine şi dihidroindlone (de exemplu, molindona, care nu este disponibilă comercial în Statele Unite). Medicamentele antipsihotice convenţionale pot fi clasificate ca potenţă mare (haloperidol şi flufenazina) sau cu potenţă scăzută (clorpromazină) pe baza afinităţii lor pentru receptorii DA D2 şi doza terapeutică medie.72 Acest grup de antipsihotice este asociat şi cu un grad semnificativ de EPS. Unele EPS sunt definite ca distonii acute (adică mişcări involuntare: spasme musculare, limba proeminentă), care tind să apară în primele câteva săptămâni de tratament şi să scadă în timp. Cu toate acestea, EPS care este cel mai larg asociat cu aceste medicamente este diskinezia tardivă (adică, afectarea mişcărilor voluntare, adesea la nivelul feţei şi limbii), care se dezvoltă de-a lungul lunilor până la ani şi este adesea ireversibilă. Antipsihoticele tipice cu potenţă mare tind să fie asociate cu mai multe EPS şi mai puţine efecte secundare histaminice (sedare), alfa adrenergice (ortostazie) şi anticolinergice (gura uscată). Antipsihoticele tipice cu potenţă scăzută sunt asociate cu mai puţine EPS, dar cu mai multe efecte secundare H1, a1 şi muscarinice. În prezent, singurii pacienţi la care sunt preferaţi agenţii antipsihotici tipici sunt cei pentru care există o indicaţie clară pentru preparate injectabile cu acţiune scurtă sau lungă şi/sau o toleranţă la efectele secundare.

Fenotiazine şi tioxantene

Nucleul fenotiazinei a fost sintetizat pentru prima dată în 1876 (albastru de metilen) de către chimistul Badische Anilin und Soda Fabrik (BASF) H. Caro şi elucidat de A. Bernstein în 1883 (tiodifenilamină). Abia în 1950, clorpromazina (Tabelul 13.1) a fost sintetizată pentru a-şi explora proprietăţile antihistaminice. Observaţiile privind efectele secundare ale clorpromazinei i-au determinat pe psihiatrii francezi Delay, Denicker şi Harl să o utilizeze la pacienţii schizofrenici, publicând lucrarea lor fundamentală în 1952.73 În 1958, Petersen şi colab.74,75 au sintetizat prima tioxantenă. Diferenţa structurală cu fenotiazinele este înlocuirea bioizosterică a N-ului în poziţia 10 pentru un atom de carbon din tioxantene. Lanţul lateral (R10) din tioxantene este ataşat printr-o legătură dublă de sistemul triciclic. Această porţiune a moleculei nu este implicată în interacţiunea cu receptorul, dar serveşte la poziţionarea corectă a celorlalte elemente ale moleculei. Tioxantenele care au o legătură dublă în lanţul lateral pot fi izomeri cis sau trans (Fig. 13.5).76,77 Forma activă este izomerul cis, care poate fi suprapus perfect cu moleculele de fenotiazină şi DA, ceea ce înseamnă că configuraţia Z este cea preferată pentru afinitatea optimă a receptorului. În general, tioxantenele sunt mai puternice decât fenotiazinele înrudite structural.

RELATII STRUCTURA-ACTIVITATE

SAR al fenotiazinelor este relativ simplu, deoarece numai poziţia 2 (inelul A) şi lanţul lateral oferă molecule antipsihotice active. Studiile conformaţionale asupra clorpromazinei arată că înclinarea lanţului lateral spre inelul A permite interacţiuni favorabile van der Waals ale lanţului lateral cu substituentul clor.78 Conformaţia rezultată permite suprapunerea DA. Înlocuirea în poziţia 1 împiedică steric capacitatea lanţului lateral de a se apropia de inelul A. Pe de altă parte, un substituent în poziţia 3 va fi prea departe de lanţul lateral pentru a oferi atracţii van der Waals. O grupare trifluormetil va da mai multe contacte van der Waals cu lanţul lateral decât un substituent clor şi, de fapt, triflupromazina este mai puternică decât clorpromazina (Tabelul 13.1). Ca regulă generală, grupurile de atragere de electroni în poziţia 2 cresc eficacitatea antipsihotică (clorpromazină vs. promazină). La tioxantene, substituentul din poziţia 2 nu guvernează lanţul lateral în acelaşi mod ca şi fenotiazinele pentru a asuma o conformaţie asemănătoare DA.79 Conformaţia cis sau trans a tioxantenelor nesubstituite nu prezintă nicio potenţă diferenţială. Pentru tioxantene, substituentul 2 al formei cis oferă o aproximare mai apropiată a lanţului lateral faţă de inelul A, permiţând substituentului să intre în forţele de atracţie van der Waals cu lanţul lateral.78,80,81.

O cerinţă majoră pentru activitatea antipsihotică a fenotiazinelor este ca gruparea amino de bază să fie separată de trei atomi de carbon de sistemul inelar părinte. Modelele moleculare indică faptul că un lanţ lateral mai scurt sau ramificat interzice presupunerea conformaţiei asemănătoare DA cauzată de forţele repulsive van der Waals între lanţul lateral şi inelul fenotiazin. Natura substituentului de pe amina catenei laterale poate influenţa, de asemenea, conformaţia catenei laterale a fenotiazinei. Un inel de piperazină oferă mai multe contacte van der Waals cu substituentul 2 decât o face un lanţ lateral alchilamino. Piperazinil fenotiazinele sunt mai puternice în efectele lor antischizofrenice, capacitatea lor de a provoca EPS şi afinitatea lor pentru adenilat ciclaza DA sensibilă decât alchilaminofenotiazinele.78,82.

PROPRIETĂȚI FARMACOCINETICE

În general, aceste clase de medicamente sunt absorbite rapid din tractul gastro-intestinal (Tabelul 13.1), dar există o variaţie individuală considerabilă a concentraţiilor plasmatice maxime ale pacientului.83 Clorpromazina a fost fenotiazina cel mai studiată şi se crede că tioxantenele şi fenotiazinele sunt metabolizate urmând o cale foarte similară. În comparaţie cu fenotiazinele, tioxantenele sunt mai puţin susceptibile de a forma metaboliţi fenolici.84 Clorpromazina suferă un metabolism extins de prim pasaj, producând numeroşi metaboliţi. Sunt posibile numeroase locuri de atac de către sistemul microzomal CYP450 (în special CYP2D6), iar majoritatea acestor reacţii au loc în diferite grade.85,86 Au fost izolaţi şi caracterizaţi mai mulţi metaboliţi. Reacţiile de fază I includ N-demetilarea oxidativă pentru a da amine primare şi secundare, hidroxilarea aromatică care dă fenoli, oxidarea aminei terţiare cu catenă laterală care dă metaboliţi N-oxid, S-oxidarea pentru a da sulfoxid şi sulfone, dezaminarea oxidativă care dă acizii carboxilici din lanţul lateral şi dezaminarea acizilor carboxilici, dezolotiazină. Majoritatea acestor metaboliţi fac obiectul unor reacţii ulterioare similare celor deja menţionate. Din cei 168 de metaboliţi propuși, doar 45 au fost

izolați, iar metabolitul 7-hidroxi-clorpromazină a fost evaluat și s-a dovedit a fi eficient în schizofrenie. Mai recent, s-a descoperit că metabolitul sulfoxid are un răspuns terapeutic diminuat.87,88 Excreţia se face în principal prin rinichi, cu mai puţin de 1% dintr-o doză excretată nemodificat în urină şi 20% până la 70% ca metaboliţi conjugaţi sau neconjugaţi. Aproximativ 5% dintr-o doză este excretată în fecale prin eliminare biliară. Unii metaboliţi pot fi încă detectaţi până la 18 luni după întreruperea terapiei pe termen lung.

AGENȚI SPECIFICI

Clorpromazină clorhidrat, USP. Clorpromazină clorhidrat, 2-clor-10-[3-(dimetilamino)propil]fenotiazina (Thorazine), este o pulbere cristalină de culoare albă până la alb uşor crem, inodor, cu gust amar, (pKa = 9,43). The

TABELUL 13.1 Structura și proprietățile farmacocinetice ale fenotiazinelor și tioxantenelor

Medicamentul are proprietăţi sedative şi hipotensive semnificative, reflectând posibil o activitate de blocare 1-adrenergică centrală şi, respectiv, periferică. Ca şi în cazul celorlalte fenotiazine, efectele celorlalte medicamente depresive ale SNC, cum ar fi sedativele şi anestezicele, pot fi potenţate.90 Clorpromazina este un substrat minor al CYP1A2 şi 3A4 şi un substrat major al CYP2D6.91 Clorpromazina este, de asemenea, un inhibitor puternic al CYP2D16 şi al CYP2E. Inhibitorii enzimei CYP2D6 pot creşte nivelurile/efectele clorpromazinei, iar clorpromazina poate creşte nivelurile/efectele substraturilor CYP2D6. De asemenea, clorpromazina poate scădea bioactivarea substraturilor promedicamentului CYP2D6.91

Figura 13.5 • Izomerii Trans-(A) versus c/s-(B) din tiothixeni.

Clorpromazina are efecte anticolinergice şi sedative puternice şi este un antiemetic puternic. Este considerat un agent neuroleptic cu potenţă scăzută şi, prin urmare, incidenţa asociată a EPS este scăzută. Cu toate acestea, incidenţa efectelor secundare sedative, anticolinergice şi cardiovasculare este mare. Este indicat pentru ameliorarea simptomatică a greaţei, vărsăturilor, sughiţului şi porfiriei; pentru sedare preoperatorie; şi pentru tratamentul tulburărilor psihotice.

Clorhidrat de tioridazină, USP. Clorhidrat de tioridazină, 10-[2-(1-metil-2-piperidil)etil]-2-

(metiltio)fenotiazina (Mellaril), este un membru al subgrupului de piperidine a fenotiazinelor. Tioridazina apare sub formă de pulbere albă sau uşor galbenă, cristalină sau micronizată, care este inodoră sau are un miros slab şi este practic insolubilă în apă şi liber solubilă în alcool deshidratat (pKa = 9,66). Tioridazina are tendinţa relativ scăzută de a produce EPS. Medicamentul are activitate sedativă şi hipotensivă în comun cu clorpromazina şi activitate antiemetică mai mică. La doze mari s-a observat retinopatie pigmentară. Tioridazina are activitate similară faţă de familia de enzime CYP450 ca şi clorpromazina. Tioridazina este indicată pentru tratamentul pacienţilor schizofrenici care nu răspund în mod adecvat la tratamentul cu alte medicamente antipsihotice.

Perfenazina, USP. Perfenazină, 2-[4-[3-(2-clor-10H-fenotiazin-10-il)propil]piperazin-1-il]etanol. Perfenazina este un substrat minor al CYP1A2, 2C9, 2C19 şi 3A4 şi un substrat major pentru 2D6. Perfenazina este indicată pentru utilizarea în gestionarea manifestărilor tulburărilor psihotice şi pentru controlul greaţei şi vărsăturilor severe la adulţi.

Clorhidrat de trifluoperazină, USP. Clorhidrat de trifluoperazină, diclorhidrat de 10-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil-[2-(trifluormetil)fenotiazină (Stelazină). Absorbţia trifluoperazinei este neregulată şi variabilă şi este larg distribuită în ţesuturi. Excreţia trifluoperazinei are loc în proporţie de 50% prin rinichi, iar celelalte 50% se face prin circulaţie enterohepatică. Metabolismul şi interacţiunile medicamentoase ale trifluoperazinei sunt aceleaşi ca şi cu celelalte fenotiazine. Trifluoperazina nu prezintă interacţiuni medicamentoase specifice. Trifluoperazina este indicată pentru managementul schizofreniei şi tratamentul pe termen scurt al anxietăţii nonpsihotice.

Tiotixen, USP. Tiotixen, jy,jy-dimetil-9-[3-(4-metil-1-piperazinil)propiliden]tioxanten-2-sulfonamidă (Navane). Absorbţia tiotixenului este neregulată din cauza lipofilităţii sale ridicate. Tiotixenul este

Capitolul 13 # Agenţii de semnalizare dopaminergici centrali 481 larg distribuite în ţesuturi şi se leagă în proporţie de peste 90% de proteinele plasmatice. Tiotixenul are o cale metabolică similară cu fenotiazinele. Tiotixenul este un substrat major al CYP1A2, iar inductorii CYP1A2 pot scădea nivelurile/efectele tiothixenului, în timp ce inhibitorii CYP1A2 pot creşte nivelurile/efectele tiothixenului. Tiotixenul este, de asemenea, un inhibitor slab al CYP2D6. Ca şi în cazul altor agenţi antipsihotici, unii pacienţi care sunt rezistenţi la medicamentele anterioare au răspuns favorabil la tiothixene. Tioxantenele pot fi, de asemenea, valoroase în managementul pacienţilor schizofrenici retraşi, apatici.

BUTIROFENONE ŞI STRUCTURILE ASOCIATE

Haloperidolul a fost descoperit de Janssen Laboratories (1958) ca produs secundar în timp ce investigau analgezice legate structural de meperidină.73 Profilul comportamental al haloperidolului s-a dovedit a fi foarte similar cu cel al clorpromazinei, dar doza necesară a fost de aproximativ 50 de ori mai mică pentru a exercita acelaşi efect comportamental. A

fost rapid studiat și urmărit ca un nou medicament. Curând după aceea, laboratoarele Janssen au descoperit și dezvoltat droperidol, un alt analog de butirofenonă. Conformațional, butirofenonele pot avea o conformație asemănătoare unor porțiuni ale moleculei de fenotiazină. Lanțul lateral cu trei atomi de carbon al fenotiazinelor poate fi analog cu puntea cu trei atomi de carbon care separă funcția amino de fragmentul carbonil al haloperidolului. Mai mult, inelul piperidinic ar corespunde aminei catenei laterale sau piperazinei fenotiazinelor. După introducerea haloperidolului și droperidolului, s-au efectuat un număr mare de studii SAR92. În ceea ce privește farmacoforul butirofenonelor (Fig. 13.6), se știe că o grupare amino terțiară la al patrulea carbon precum și inelul fenil parasubstituit (F este de preferat) în poziția 1-afină sunt necesare pentru variațiile posibile D932,94. gruparea butirofenonă se află la fragmentul piperidină, în special în poziția 4 a inelului. Modificările prin prelungirea, scurtarea sau ramificarea lanțului propil cu trei atomi de carbon scad activitatea neuroleptică. Înlocuirea grupului ceto scade, de asemenea, afinitatea D2. Gruparea amino terțiară este de obicei parte dintr-un heterociclu care conține N, de preferință un ciclu piperidinic. Înlocuirea inelului bazic cu șase membri cu inele heterociclice mai mici sau mai mari sau cu amine neciclice scade afinitatea DA.

Butirofenonele restricționate conformațional posedă, de asemenea, afinitate D2 ridicată. Haloperidolul și droperidolul sunt singurele butirofenone disponibile în prezent comercial în Statele Unite. Înlocuirea grupului ceto cu un fragment di-4-fluorofenilmetan a produs difenilbutilpiperidine, o altă clasă de neuroleptice. Pimozida, prototipul acestui grup de medicamente, este înrudit structural cu droperidol și este singurul membru disponibil comercial din clasa difenilbutilpiperidinelor.

Figura 13.6 • Farmacoforul butirofenonelor.

PROPRIETĂȚI FARMACOCINETICE

Haloperidolul este prototipul butirofenonelor și cel mai studiat. Haloperidolul și droperidolul, cele două butirofenone disponibile în Statele Unite, sunt bine absorbite din tractul gastro-intestinal.83 Metabolismul de prim pasaj în ficat reduce biodisponibilitatea haloperidolului la aproximativ 60%. Haloperidolul suferă un metabolism extins, inclusiv N-dealchilare, reducere, oxidare și N-oxidare. Majoritatea metaboliților haloperidolului sunt inactivi. Hidroxihaloperidolul, metabolitul redus (cetona) al haloperidolului, este singurul metabolit activ și, de asemenea, este supus unui metabolism hepatic extins (Fig. 13.7).83,95.

AGENȚI SPECIFICI

Haloperidol, USP. Haloperidolul, 4-[4-(p-clorfenil)-4-hidroxipiperidino]-4-fluorbutirofenona (Haldol), este o pulbere cristalină inodora de culoare albă până la galbenă. Haloperidolul este bine și rapid absorbit și are o biodisponibilitate ridicată. Se leagă în proporție de peste 90% de proteinele plasmatice. Haloperidolul este excretat lent prin urină și fecale. Aproximativ 30% dintr-o doză este excretată prin urină și aproximativ 20% dintr-o doză prin eliminarea biliară96 și doar 1% dintr-o doză este

excretată sub formă de medicament nemodificat în urină.97 Haloperidolul este un substrat minor al CYP1A2 şi un substrat major al CYP2D6 şi CYP3A4. Inhibitorii CYP2D6 pot creşte nivelurile/efectele haloperidolului.91 Haloperidolul poate creşte nivelurile/efectele substraturilor CYP2D698 şi poate scădea bioactivarea substraturilor promedicamentelor CYP2D6. Haloperidolul este, de asemenea, un inhibitor moderat al CYP2D6 şi CYP3A4. Inductorii CYP3A4 pot scădea nivelurile/efectele haloperidolului, în timp ce inhibitorii CYP3A4 pot creşte nivelurile/efectele haloperidolului. Inhibitorii acetilcolinesterazei cu acţiune centrală pot creşte riscul de EPS asociat cu antipsihotice. Mecanismul precis al acţiunii antipsihotice este neclar, dar este considerat a fi asociat cu activitatea puternică de blocare a receptorului DA D2 în sistemul mezolimbic şi cu modificările adaptative rezultate în creier. Haloperidolul este utilizat în principal pentru tratamentul pe termen lung al psihozei şi este util în special la pacienţii care nu respectă tratamentul medicamentos.

Decanoat de haloperidol. Decanoatul de haloperidol, decanoatul de 4-[4-(4-clorfenil)-4-hidroxipiperidino]-4-fluorbutirofenonă (Haldol Decanoate), este esterul decanoat (promedicament) al haloperidolului. Concentraţiile plasmatice maxime apar în decurs de 3 până la 9 zile şi apoi scad lent. Decanoatul de haloperidol nu are activitate intrinsecă. Decanoat de haloperidol

este supus hidrolizei prin esterazele plasmatice şi/sau tisulare pentru a forma haloperidol şi acid decanoic, ulterior; haloperidolul este metabolizat în ficat. Efectele farmacologice sunt cele ale haloperidolului, care este eliberat prin bioconversie. Decanoatul de haloperidol este indicat pentru tratamentul menţinerii pe termen lung în schizofrenie, psihoze în special paranoide şi alte probleme mentale şi comportamentale.

Droperidol, USP. Droperidol, 1-1-[3-(p-fluorobenzoil)propil]-1,2,[3,6-tetrahidro-4-piridil]-2-benzimida-zolinonă (inapsină). Inhibitorii de acetilcolinesterază cu acţiune centrală pot creşte riscul de EPS asociate antipsihotice. Depresoarele SNC pot produce efecte sedative aditive (benzodiazepine, barbiturice, antipsihotice, etanol, opiacee şi alte medicamente sedative). Droperidolul în combinaţie cu anumite forme de anestezice inhalatorie poate produce vasodilataţie periferică şi hipotensiune arterială. Metoclopramida poate creşte riscul de EPS produs de droperidol.

Pimozida, USP. Pimozida, 1-[1-/4,4-/m(pl'luorofenil)butil]-4-piperidil]-2-benzimidazolinona (Orap), este un solid alb până la alb crem (pKa = 9,42). Pimozida este absorbită în proporţie de 50% după administrarea orală. Este metabolizat de enzimele CYP450, în special de izoenzimele CYP3A4 şi CYP1A2, la metaboliţi inactivi. Pimozida este excretată prin urină şi, într-o măsură mai mică, prin fecale. Efectele toxice pot fi produse cu pimozidă în prezenţa inductorilor sau inhibitorilor CYP3A4 şi CYP1A2. Pimozida este, de asemenea, un inhibitor puternic al CYP2D6, fără să pară a fi un substrat important al acestei izoforme.99 Utilizarea pimozidei în Statele Unite este mică, dar este un medicament critic pentru mulţi pacienţi cu tulburare Gilles de la Tourette care nu tolerează haloperidolul.

Agenţi antipsihotici atipici

Antipsihoticele atipice (cunoscute şi ca a doua generaţie) includ medicamente precum clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazolul şi ziprasidona. Odată cu dezvoltarea primului antipsihotic atipic, clozapina, a fost observată o diviziune clară a rezultatelor tratamentului. Antipsihoticele atipice s-au dovedit, în general, că oferă o reducere mai mare atât a simptomelor pozitive, cât şi a celor negative ale schizofreniei, precum şi o îmbunătăţire a funcţiei cognitive. Astfel, antipsihoticele atipice sunt considerate în prezent a fi prima linie de tratament pentru persoanele cu schizo-

Capitolul 13 # Agenţii de semnalizare dopaminergici centrali 483 frenie. Afinitatea pentru receptorii 5-HT2A este o caracteristică a mai multor antipsihotice atipice dezvoltate recent. Mulţi cercetători cred că antagonismul receptorului D2, cuplat cu antagonismul receptorului 5-HT2A, este responsabil pentru diferenţierea efectelor observate cu antipsihoticele atipice. Neuronii inhibitori 5-HT se termină pe neuronii DA presinaptici din striat. Astfel, antagonismul receptorilor presinaptici 5-HT2A duce la o creştere a eliberării DA. Se crede că această creştere a eliberării DA atenuează blocarea D2 cauzată de antipsihotice. Scăderea EPS asociată cu unele dintre antipsihoticele atipice a fost, de asemenea, sugerată a fi cauzată de blocarea receptorului 5-HT2A.100 Cu toate acestea, ocuparea ridicată a receptorului 5-HT2A nu asigură că un antipsihotic va prezenta un profil atipic. Chiar şi la 80% până la 90% ocuparea receptorului 5-HT2A, nu se observă niciun efect antipsihotic decât dacă ocuparea receptorului D2 depăşeşte pragul de 65%.101,102.

Au fost sugerate şi alte teorii privind mecanismele de acţiune ale antipsihoticelor atipice. Kapur şi Seeman101 au propus că o ocupare scăzută a receptorilor D2 este suficientă pentru a explica o acţiune atipică. Aceşti cercetători au sugerat că o rată rapidă de disociere de receptorii D2 permite neurotransmisia DA care este mai fiziologică. Cu toate acestea, această teorie a fost pusă la îndoială deoarece mai multe antipsihotice tipice se disociază în rate similare cu agenţii atipici.103 Profilul atipic al clozapinei a fost iniţial sugerat a fi legat de afinitatea sa mare pentru receptorii D4; cu toate acestea, antipsihoticele clasice, cum ar fi clorpromazina şi haloperidolul, se leagă de asemenea cu afinitate ridicată la receptorul D4 (Tabelul 13.2). În plus, antipsihoticul atipic, quetiapina, nu are afinitate apreciabilă pentru receptorul D4. Astfel, se pare că antagonismul la receptorul D4 nu poate explica profilul unic al antipsihoticelor atipice.104,105 În cele din urmă, nici o singură teorie până în prezent nu a fost capabilă să definească şi/sau să diferenţieze global acţiunile antipsihoticelor. Acest lucru este cauzat atât de complexitatea bolii şi de interpretarea efectelor comportamentale mediate de medicamente respective, cât şi de determinarea mecanismului real de acţiune al oricărui medicament individual.

AGENŢI SPECIFICI

Clozapină. Clozapină, 8-clor-11-(4-metil-1-piper-azinil) 5//-dibenzo|b,e| [1,4] diazepina (Clozaril), este o pulbere cristalină galbenă care este doar puţin solubilă în apă. Odată cu introducerea clozapinei, un alt medicament farmacologic

profil a fost observat comparativ cu antipsihoticele clasice.106 Spre deosebire de antipsihoticele tipice, clozapina este în mare parte lipsită de EPS. Lipsa EPS cu acest compus s-a postulat a fi cauzată de legarea sa preferenţială la receptorii DA mezolimbici, mai degrabă decât cei striatali.107 În plus, sa demonstrat că clozapina prezintă o afinitate puternică pentru receptorii 5-HT2A.108 Când este administrată la o doză de 100 mg de două ori pe zi (bid [L.]), o concentraţie medie în plasmă în stare de echilibru. ng/mL a rezultat în medie la 2,5 ore după administrare. Deoarece alimentele nu afectează aparent absorbţia, clozapina poate fi administrată cu sau fără alimente. Compusul este legat în proporţie de 97% de proteinele plasmatice; totuşi, interacţiunile cu alte medicamente nu au fost pe deplin investigate.23 Clozapina este metabolizată extensiv după absorbţie cu 50% din doza administrată excretată în urină şi 30% în fecale. Clozapina este metabolizată la doi metaboliţi majori prin N-oxidare şi N-demetilare. Se crede că N-oxidul de clozapină (CZNO) este format prin acţiunea CYP3A4 şi a flavin monooxigenazei 3 (FMO3), în timp ce N-desmetilclozapina (DMCZ) pare să rezulte din acţiunea CYP3A4 şi CYP1A2 (Fig. 13.8).109 zona limbică a creierului.104 Nu a fost stabilit dacă afinitatea pentru receptorii muscarinici contribuie la profilul atipic pentru clozapină.103.

DMCZ prezintă agonism parţial la receptorii D2 şi D3 şi prezintă un profil farmacologic distinct diferit de clozapina şi alte antipsihotice atipice. Spre deosebire de clozapina, care este un antagonist muscarinic M1 puternic, DMCZ este un agonist M1 puternic. Agonismul receptorilor muscarinici a fost propus a fi util pentru cogniţia afectată în schizofrenie. Burnstein şi colab.110 au descoperit că DMCZ a acţionat ca un agonist parţial la receptorii DA D2 şi D3. Aceşti cercetători au sugerat că incidenţa scăzută a EPS asociată cu clozapină poate fi cauzată de agonismul parţial al DMCZ la receptorii D2 şi D3. Astfel, DMCZ poate fi de interes ca antipsihotic atipic cu un profil de efecte secundare îmbunătăţit în comparaţie cu clozapina.

Deşi clozapina demonstrează un profil farmacologic favorabil în comparaţie cu antipsihoticele tipice, utilizarea sa este limitată de o incidenţă relativ mare a agranulocitozei. Mecanismul exact al cauzei agranulocitozei nu a fost confirmat, dar pare să fie implicat un ion de nitreniu foarte reactiv, care se formează prin acţiunea enzimelor hepatice.111 Timpul mediu de înjumătăţire prin eliminare al clozapinei

Figura 13.8 • Calea metabolică a clozapinei.

după o doză unică de 75 mg este de 8 ore. Din cauza mai multor efecte adverse, clozapina este utilizată numai în cazurile refractare de schizofrenie. Persoanele cu antecedente de convulsii sau predispuse la convulsii trebuie avertizate când iau clozapină. Similar altor agenţi antipsihotici atipici, clozapina provoacă un risc crescut de mortalitate la persoanele în vârstă cu psihoze legate de demenţă.23

Olanzapină. Olanzapina, 2-metil-4-(4-metil-1-piper-azinil)-10H-tieno[2,3-b][1,5] benzodiazepina (Zyprexa), este un solid cristalin galben care este în esenţă insolubil în

apă. Olanzapină comprimate de dezintegrare orală (Zyprexa Zydis) este o formă solidă de dozare care se dezintegrează imediat atunci când este expus la salivă. Acest produs este util pentru pacienţii vârstnici care au dificultăţi la înghiţire. O formă injectabilă, olanzapina pentru injecţie (Zyprexa IM), este indicată pentru agitaţia asociată cu schizofrenie sau manie bipolară I. Olanzapina este combinată cu fluoxetină (Symbyax) pentru utilizare în depresie care este asociată cu tulburarea bipolară I. Concentraţiile maxime de olanzapină orală sunt atinse la 6 ore după administrarea orală, iar absorbţia compusului nu este afectată de alimente.23 Olanzapina se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de 93%, iar timpul său mediu de înjumătăţire este de 27 de ore.112,113 Olanzapina suferă un metabolism extins de prim pasaj şi aproximativ 40% din circulaţia orală metabolizată înainte de a ajunge la doza este metabolizată. Metabolitul principal al olanzapinei la subiecţii umani este 10-N-glucuronida. Alţi metaboliţi umani care au fost identificaţi includ metaboliţii N-desmetil, N-oxid şi 2-hidroximetil (Fig. 13.9). Metaboliţii N-desmetil şi 2-hidroximetil sunt produşi ai acţiunii CYP1A2 şi, respectiv, CYP2D6.112,113.

Olanzapina se leagă cu afinitate mare la receptorii de histamină DA D2, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT6, a1 şi H1. Efectele olanzapinei pentru tratamentul schizofreniei sunt mediate probabil prin antagonismul receptorilor D2 şi 5-HT2A.23,112,113 Utilizarea olanzapinei în mania acută care este asociată cu tulburarea bipolară I este considerată a fi mediată de antagonismul la D2 şi alţi receptori monaminici. În plus, se presupune că olanzapina îşi produce efectele de stabilizare a stării de spirit şi antidepresive prin blocarea receptorului 5-HT2A şi creşterea concentraţiilor corticale de DA şi NE.114 Mai multe studii au investigat efectul creşterii în greutate indusă de olanzapină şi al diabetului de tip 2 cu debut nou.115,116 Într-un studiu de comparaţie cu riscul de producţie de risperidonă şi olanzapină a fost evidenţiat un risc mai mare de producere a olanzapinei şi tipul olanzapinei. 2 diabet.105.116

Quetiapină. Quetiapină, 2-[2-(4-dibenzo[b,f] [1,4] tiazepin-11-il-1-piperazinil)etoxi]-etanol fumarat (2:1, sare) (Seroquel), este o pulbere cristalină albă până la aproape albă care este moderat solubilă în apă. Quetiapina este absorbită rapid, iar concentraţiile plasmatice maxime apar la 1 până la 2 ore după administrare. Alimentele nu afectează în mod apreciabil absorbţia quetiapinei. Compusul este legat în proporţie de 83% de proteinele plasmatice şi are un timp mediu de înjumătăţire prin eliminare de 7 ore. Administrarea unei singure doze de 14C-quetiapină a arătat că doar 1% din medicament a fost excretat nemodificat, cu 73% excretat în urină şi aproximativ 30% excretat în fecale.23 Sunt cunoscuţi numeroşi metaboliţi ai quetiapinei, iar metabolitul sulfoxid reprezintă metabolitul major prezent în plasmă (Fig. 13). Acest metabolit este inactiv farmacologic. Metaboliţii rămaşi reprezintă doar 5% din radioactivitatea totală găsită în plasmă. 7-hidroxi şi 7-hidroxi-N-desalchil sunt metaboliţi activi, dar

din cauza concentraţiilor lor scăzute în plasmă nu se crede că contribuie la efectele generale ale quetiapinei.107,117.

În microzomii hepatici umani, se formează patru metaboliţi primari ai quetiapinei. Acestea includ quetiapină sulfoxid, 7-hidroxi quetiapină şi metaboliţii N- şi 0-desalchilaţi (Fig. 13.10). Acest studiu a arătat că CYP3A4 este izoforma majoră a P450 responsabilă pentru metabolismul quetiapinei. Inductorii CYP3A4 (carbamazepină) sau inhibitorii CYP3A4 (ketoconazol) pot fie să scadă, fie să crească nivelurile plasmatice ale quetiapinei.118

Reacţiile adverse frecvente asociate cu terapia cu quetiapină sunt hipotensiunea ortostatică şi somnolenţa. Aceste efecte sunt

probabil cauzate de blocarea receptorilor ^-adrenergici şi respectiv histaminici H1. Ca şi în cazul altor antipsihotice atipice, pacienţii trataţi cu quetiapină trebuie monitorizaţi pentru simptome de hiperglicemie. De asemenea, copiii şi adolescenţii cu tulburare depresivă majoră pot prezenta o creştere a depresiei sau a tendinţelor suicidare.23,107 Quetiapina se leagă cu afinitate mare la receptorii a1, rv2, H1 şi 5-HT2A, dar are afinitate mult mai mică pentru receptorii D2 şi 5-HT1A. Acţiunea quetiapinei la receptorii D2 şi 5-HT2A este aceea a unui antagonist, în timp ce prezintă efecte agoniste la receptorii 5-HT1A.119,120 Quetiapina se disociază rapid de receptorii D2 şi aceasta duce la o ocupare mai mică a receptorilor D2 în comparaţie cu

antipsihoticele tipice precum clorpromazina.121 Această constatare poate explica lipsa EPS asociată cu quetiapina.107.

Risperidonă. Risperidona, 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzizoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2]pirimidin-4-onă (Risperdal), este o pulbere albă până la uşor bej solubilă în apă. Risperidona este, de asemenea, disponibilă sub formă de soluție orală de 1 mg/mL și sub formă de tablete de dezintegrare orală (Risperdal M-Tab). Risperidona este bine absorbită, iar nivelurile maxime apar la aproximativ 1 oră după administrare. Absorbţia risperidonei nu este afectată de alimente. Risperidona este legată în proporţie de aproximativ 90% de albumină şi de glicoproteina acidă rv, în timp ce metabolitul său 9-hidroxirisperidona este legat de aproximativ 77%.23 Risperidona este metabolizată în principal la om la metabolitul activ 9-hidroxirisperidonă (Fig. 13.11). Deşi se credea că CYP2D6 este principala izoforma P450 în formarea metabolitului 9-hidroxi, un raport recent sugerează că este implicat CYP3A4.121 S-a demonstrat că puternicul inductor al CYP3A4, rifampina, reduce semnificativ concentraţiile plasmatice de risperidona122, în timp ce ketoconazolul, inhibatorul CYP3A4, a scăzut formarea de hidroxi a CYP3A4. metabolit.123 Metabolismul risperidonei pare a fi stereoselectiv. În microzomii umani, inhibitorul CYP2D6, chinidina, a inhibat puternic formarea (+)-9-hidroxirisperidonei, în timp ce inhibitorul CYP3A4, ketoconazolul, a inhibat formarea (—)-9-hidroxirisperidonei. interacţiuni medicamentoase.125,126 Excreţia renală este principala cale de eliminare a risperidonei şi a metaboliţilor săi. Timpul mediu de înjumătăţire al risperidonei este de 3 ore la metabolizatorii intensivi şi, respectiv, de 21 de ore la metabolizatorii lenţi. Timpul de înjumătăţire prin eliminare pentru metabolitul 9-hidroxi este similar cu risperidonei la metabolizatorii extinşi şi slabi, cu un timp de înjumătăţire prin eliminare globală de aproximativ 20 de ore. antipsihotic

atipic care seamănă cel mai mult cu agenţii convenţionali. Un studiu PET la un grup de indivizi cu schizofrenie a arătat că ocuparea receptorului D2 a fost dependentă de doză. Dacă doza a fost crescută astfel încât ocuparea receptorului D2 a fost de 79% până la 85%, majoritatea pacienţilor au dezvoltat EPS.126 Risperidona este asociată cu o mortalitate crescută la pacienţii vârstnici cu psihoză legată de demenţă şi nu este recomandată acestor indivizi.23 Risperidona se leagă cu afinitate mare la receptorii 5-HT2A, 5-HT1, D2, şi H1, D2. S-a propus ca acţiunea antipsihotică a risperidonei să fie rezultatul antagonismului D2 şi 5-HT2A.23,107 Risperidona este eficientă în tratarea simptomelor pozitive şi negative ale schizofreniei şi ca terapie adjuvantă în manie bipolară.127 Administraţia SUA pentru Alimente şi Medicamente (FDA) a acordat aprobarea pentru tratamentul risperidonei sau a comprimatului iritabil în octombrie. la copiii şi adolescenţii autişti.23

Paliperidonă. Paliperidona, (±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzizoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onă), este disponibilă în mod esenţial în apă şi este disponibilă în soluţie în apă ca extinsă în apă. tablete. Paliperidona este eliberată într-un ritm constant utilizând un dispozitiv de eliberare osmotică a medicamentelor (Oros, Osmotic Release Oral Systems). Biodisponibilitatea absolută a paliperidonei este de 28%, iar studiile la subiecţi sănătoşi la o masă bogată în grăsimi şi calorii au arătat o creştere a ASC. Paliperidona se leagă în proporţie de 74% de proteinele plasmatice. După o doză unică de 1 mg de 14C-paliperidonă, 59% din doză a fost excretată în urină ca medicament nemodificat, iar 32% din doză a fost recuperată ca metaboliţi. Cea mai mare parte a medicamentului (80%) este excretată prin rinichi. Paliperidona este metabolizată prin dezalchilare, hidroxilare, dehidrogenare şi scindarea inelului benzoxazol. Niciuna dintre aceste căi metabolice nu reprezintă mai mult de 10% din doză. Timpul terminal de înjumătăţire prin eliminare al paliperidonei este de 23 ore.23

Aripiprazol. Aripiprazolul, (7-[4-[4-(2,3-diclor-fenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidro-2(1H)-chinolonă, este un antipsihotic atipic care este disponibil sub formă de tablete (Abilify), comprimate cu dezintegrare orală (Abilify Discmelt-m şi alte soluţii orale Abilify Discmelt). Antipsihoticele atipice, aripiprazolul prezintă activitate agonistă parţială la receptorii D2, D3, D4 şi 5-HT1A şi acţiune antagonistă la receptorii 5-HT2A Deşi mecanismul de acţiune al acestui compus rămâne de elucidat, profilul atipic al aripiprazolului poate fi legat de acţiunea acestuia la alţi receptori de monoamine.105,128 CYP2D6 şi CYP3A4. Metabolitul primar la om este dehidroaripiprazolul (Fig. 13.12). Acest metabolit reprezintă aproximativ 40% din aripiprazol la starea de echilibru.23 În prezenţa inhibitorilor sau inductorilor CYP3A4 şi CYp2d6, pot fi necesare ajustări ale dozelor de aripiprazol. Timpurile medii de înjumătăţire prin eliminare la metabolizatorii extensivi şi lenţi sunt de 75 de ore şi, respectiv, 146 de ore.23 Efectele adverse majore ale aripiprazolului sunt cefaleea, anxietatea şi insomnia.129 Similar altor antipsihotice atipice, aripiprazolul prezintă un risc crescut de mortalitate la pacienţii vârstnici cu psihoterapie23 razolată. un profil farmacologic diferit de toate celelalte antipsihotice atipice. Compusul prezintă

activitate agonistă parţială la receptorii 5-HT1A şi acţiune antagonistă la receptorii 5-HT2A. Agonismul parţial la 5-HT1A poate

contribuie la efectele aripiprazolului împotriva simptomelor negative ale schizofreniei.130 Spre deosebire de alte antipsihotice, aripiprazolul acţionează ca un agonist parţial la nivelul receptorilor D2. În plus, metabolitul major, dehidroaripiprazolul, prezintă proprietăţi farmacologice similare cu aripiprazolul şi acţionează, de asemenea, ca un agonist parţial la receptorii D2.131 S-a sugerat că un agonist parţial D2 va prezenta activitate agonistă funcţională în zone ale creierului (cale mezocorticală) care au niveluri scăzute de DA, în care un agonist parţial D2 poate funcţiona ca un agonist parţial în zone ale creierului. creierul (calea mezolimbică) unde nivelurile DA sunt ridicate. Astfel, simptomele pozitive ale schizofreniei sunt reduse fără EPS semnificative.132 Aripiprazolul este indicat pentru schizofrenie şi pentru manie acută care se asociază cu tulburarea bipolară I.23

ziprasidonă. Ziprasidona, 5-[2-[4-(1,2-benzisotiazol-3-il)-1-piperazinil]etil]-6-clor-1,3-dihidro-2H-indol-2-onă, este disponibilă ca clorhidrat monohidrat pentru administrare orală

administrare (Geodon) şi ca sare trihidrat mesilat pentru injectare intramusculară (IM). Compusul este bine absorbit, nivelurile plasmatice maxime apar la 6 până la 8 ore după administrarea orală. Absorbţia orală este mărită de aproximativ două ori în prezenţa alimentelor. Ziprasidona se leagă în proporţie de aproximativ 99% de proteinele plasmatice, în principal de albumină şi de glicoproteina acidă rv|. Ziprasidona nu este deplasată în prezenţa a două medicamente foarte legate de proteine, warfarina şi propranololul. Ziprasidona este metabolizată pe scară largă, cu doar aproximativ 5% din medicament excretat nemodificat.23 La om, două căi majore sunt responsabile pentru metabolizarea ziprasidonei: (a) oxidarea de către CYP3A4 (o treime) şi (b) reducerea de către aldehid oxidază (două treimi). piperazin sulfoxid (BITP-sulfoxid), benzisotiazol piperazin sulfonă (BITP-sulfone), ziprazidon sulfoxid şi S-metildihidroziprasidon (Fig. 13.13).

Terapia multimedicamentală care implică ziprasidonă nu pare a fi o preocupare serioasă, deoarece activitatea reductivă a aldehid-oxidazei nu este afectată de alte medicamente.134 Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al ziprasidonei este de 4 ore, cu aproximativ 20% din medicament excretat în urină şi 66% eliminat în fecale23,107. Spre deosebire de alte antipsihotice atipice, ziprasidona nu provoacă creştere în greutate sau niveluri crescute de glucoză. S-a demonstrat că ziprasidona provoacă o creştere uşoară până la moderată a intervalului QTc.134 Prelungirea intervalului QTc în unele alte medicamente este asociată cu aritmii ventriculare care pot pune viaţa în pericol şi moarte subită. Ca şi în cazul altor agenţi antipsihotici atipici, ziprasidona poate creşte riscul de mortalitate la pacienţii vârstnici cu psihoză legată de demenţă şi nu este indicată la aceşti indivizi. Compusul acţionează ca un agonist la receptorii 5-HT1A şi ca un antagonist la receptorii D2 şi 5-HT2A. Ziprasidona inhibă, de asemenea, captarea sinaptică a serotoninei şi norepinefrinei. Astfel, s-a postulat că ziprasidona are potenţial utilizare ca anxiolitic şi antidepresiv.107,135 Ziprasidona este indicată pentru schizofrenie şi manie acută care este

asociată cu tulburarea bipolară, în timp ce forma injectabilă a ziprasidonei este indicată pentru tratamentul agitaţiei acute la pacienţii schizofrenici.23

O DIRECŢII VITORIALE

DA a fost mult timp legată de PD şi schizofrenia într-o relaţie unică şi cu mai multe faţete. Deşi această asociere strânsă asigură că DA şi sistemele dopaminergice vor rămâne un obiectiv principal pentru tratamentul atât al PD, cât şi al schizofreniei, alte căi de terapie sunt la orizont. Accentul pe agenţii neuroprotectori pentru tratamentul PD poate oferi o abordare mai eficientă decât terapiile bazate pe simptomologie DA. Astfel de tratamente ar viza mecanismele implicate în patogeneza bolii. Un antioxidant promiţător, coenzima Q10 (ubichinonă), a fost propus pentru a încetini declinul funcţional.136 Pe baza constatărilor conform cărora dereglarea mitocondrială şi deteriorarea oxidativă pot juca un rol în pierderea neuronilor negri, se presupune că coenzima Q10 ar putea fi un neuroprotector eficient ai glutamatelor, antiinflamatorilor şi antiinflamatorilor137.136. medicamentele antiapoptotice au fost, de asemenea, propuse ca neuroprotectori PD,138,139, deşi în prezent există o lipsă de verificare clinică. Cu toate acestea, o altă abordare este utilizarea terapiei genice, folosind un factor neurotrofic derivat din linia celulară glială pentru a încetini neurodegenerarea în PD.18,140,141 Sunt, de asemenea, explorate noi abordări în ceea ce priveşte tratamentul schizofreniei. În ultimul deceniu, s-a sugerat că o disfuncţie a neuronilor glutaminergici contribuie la patofiziologia schizofreniei. Această teorie este susţinută de faptul că un inhibitor necompetitiv la receptorii NMDA (un subtip de receptori de glutamat) produce simptome pozitive şi negative ale schizofreniei la subiecţii normali. Compuşii care vizează receptorul NMDA pot oferi un tratament alternativ pentru schizofrenie.142 În cele din urmă, strategiile viitoare pentru tratamentul farmacologic al PD şi schizofreniei vor evolua probabil într-o combinaţie de abordări DA şi non-DA, adaptate în mod corespunzător nevoilor fiecărui pacient.

Folosind clorpromazina ca prototip, discutaţi SAR al antipsihoticelor fenotiazinice.

Ropinirolul şi rotigotina acţionează ca agonişti la nivelul receptorilor D3. Comparaţi structurile acestor doi compuşi cu cele ale DA. Specificaţi în mod clar grupările farmacoforice din ropinirol şi rotigotină care conferă activitate agonistă D3.

Mai jos este prezentată structura trifluoperazinei antipsihotice tipice. Daţi structura a cinci metaboliţi probabili pentru acest compus.

Explicaţi motivul pentru combinaţia de produse levodopa/carbidopa/entacaponă în tratamentul PD.

Pe coloana următoare sunt prezentate structurile antipsihoticelor atipice olanzapină şi clozapină. Descrieţi acţiunea farmacologică a acestor compuşi la receptorii D2 şi 5-HT2A. Care este relaţia dintre inelul fenil încercuit din clozapină şi inelul 2-metiltiofen din olanzapină?

REFERINȚE

Wade, LA şi Katzman, R.: J. Neurochem. 25:837-842, 1975.

Sokoloff, P. şi Schwartz, JC: Trends Pharmacol. Sci. 16:270-275, 1995.

Hurley, MJ şi Jenner, P.: Pharmacol. Acolo. 111:715-728,

2006.

Goto, Y. şi Grace, AA: Int. Rev. Neurobiol. 78C:41-68, 2007.

Uhl, GR: Mov. dezordine. 18 Suppl 7:S71-S80, 2003.

Youdim, MB, Edmondson, D. şi Tipton, KF: Nat. Pr. Neurosci. 7:295-309, 2006.

Cooper, JR, Bloom, FE şi Roth, RH: Dopamină. Baza biochimică a neurofarmacologiei, ed. a 8-a. New York, Oxford University Press, Inc., 2003, pp. 225-270.

Standaert, DG şi Young, AB: Tratamentul tulburărilor degenerative ale sistemului nervos central. În Brunton, LL, Lazo, JS şi Parker, KL (eds.). Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. a 11-a. New York, McGraw Hill, 2006, pp. 527-546.

Samii, A., Nutt, JG şi Ransom, BR: Lancet 363:1783-1793,

2004.

Lang, AE, and Lozano, AM: N. Engl. J. Med. 339, 1044-1053,

1998.

Davis, GC, Williams, AC, Markey, SP, et al.: Psychiatry Res. 1:249-254, 1979.

Langston, JW, şi colab.: Science 219:979-980, 1983.

Lieberman, A.: Acta Neurol. Scand. 113:1-8, 2006.

Joyce, JN, Ryoo, HL, Beach, TB şi colab.: Brain Res. 955:138-152, 2002.

Piggott, MA, Marshall, EF, Thomas, N., şi colab.: Brain 122 (Pt 8):1449-1468, 1999.

Ryoo, HL, Pierrotti, D. şi Joyce, JN: Mov. dezordine. 13:788-797, 1998.

Jenner, P.: Neurology 65:S3-S5, 2005.

Fahn, S.: Exp. Neurol. 144:21-23, 1997.

Pletscher, A. şi DaPrada, M.: Acta Neurol. Scand. Supl. 146:26-31, 1993.

Standaert, DG şi Galanter JM: Farmacologia neurotransmisiei dopaminergice. În Golan DE, şi colab. (eds.). Principii de farmacologie: baza patologică a terapiei medicamentoase, ed. a II-a. Lippincott, Williams & Wilkins, 2008, pp. 185-206.

Sweeney, PJ: Boala Parkinson: o privire de ansamblu. În Carey, WD (ed.). Proiectul de management al bolilor din Cleveland Clinic. Clinica Cleveland, 2005.

Chase, TN: Drugs 55 Suppl 1:1-9, 1998.

Administrația SUA pentru Alimente şi Medicamente, 2007, http://www.fda.gov.

Youdim, MBH şi Bakhle, YS: Br. J. Pharmacol. 147:S287-S296, 2006.

Ebadi, M., şi colab.: J. Neurosci. Res. 67:285-289, 2002.

Lees, A.: Drugs Aging 22:731-740, 2005.

Chen, JJ şi Ly, AV: Am. J. Health Syst. Farmacia. 63:915-928, 2006.

Mandel, S., şi colab.: Brain Res. Rev. 48:379-387, 2005.

Guay, DRP: Am. J. Geriatr. Pharmacother. 4:330-346, 2006.

Chafetz, L., Desai, MP, şi Sukonik, L.: J. Pharm. Sci. 83:1250-1252, 1994.

Magyar, K., Palfi, M., Tabi, T., şi colab.: Curr. Med. Chim. 11:2017-2031, 2004.

Siddiqui, MAA şi Plosker Greg, L.: Drugs Aging 22:83-91,

2005.

Med. Lett. Droguri Acolo. 48:97-99, 2006.

Stocchi, F.: Int. J. Clin. Practică. 60:215-221, 2006.

Olanow, CW, Watts, RL şi Koller, WC: Neurology 56:S1-S88, 2001.

Clarke, CE şi Guttman, M.: Lancet 360:1767-1769, 2002.

Kvernmo, T., Hartter, S. şi Burger, E.: Clin. Acolo. 28:1065-1078,

2006.

Waller, EA, Kaplan, J. şi Heckman, MG: Mayo Clin. Proc. 80:1016-1020, 2005.

Hagan, JJ, şi colab.: Trends Pharmacol. Sci. 18:156-163, 1997.

Tan, EK şi Jankovic, J.: Clin. Neurofarmacol. 24:247-253,

2001.

Jahnichen, S., Horowski, R. şi Pertz, HH: Eur. J. Pharmacol. 513:225-228, 2005.

Nakatsuka, A., Nagai, M., Yabe, H., şi colab.: J. Pharmacol. Sci. 100:59-64, 2006.

Joyce, JN şi Millan, MJ: Curr. Opinează. Pharmacol. 7:100-105,

2007.

Dooley, M. şi Markham, A.: Drugs Aging 12:495-514, 1998.

Deleu, D., Northway, MG şi Hanssens, Y.: Clin. Farmacokineta. 41:261-309, 2002.

Kaye, CM şi Nicholls, B.: Clin. Farmacokineta. 39:243-254, 2000.

Matheson, AJ şi Spencer, CM: Drugs 60:115-137, 2000.

Reynolds, NA, Wellington, K. şi Easthope, SE: CNS Drugs 19:973-981, 2005.

Kreiss, DS, Bergstrom, DA, Gonzalez, AM şi colab.: Eur. J. Pharmacol. 277:209-214, 1995.

Keating, GM şi Lyseng-Williamson, KA: CNS Drugs 19:165-184, 2005.

Gordin, A., Kaakkola, S. şi Teravainen, H.: J. Neural Transm. 111:1343-1363, 2004.

Jorga, K., şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 49:39-48, 2000.

LeWitt, PA: Pharmacotherapy 20:26S-32S, 2000.

Allers, KA, şi colab.: Exp. Neurol. 191:104-118, 2005.

Matsubayashi, H., Swanson, KL şi Albuquerque, EX:

J. Pharmacol. Exp. Acolo. 281:834-844, 1997.

Baldessarini, RJ şi Tarazi, FI: Farmacoterapia psihozei şi maniei. În Brunton, LL, Parker, K. şi Lazo, JS (eds.). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. a 11-a. New York, McGraw-Hill, 2006, p. 429-460.

Lewis, DA şi Lieberman, JA: Neuron 28:325-334, 2000.

McDonald, C. şi Murphy, KC: Psychiatr. Clin. Nord. A.m. 26:41-63, 2003.

Lewis, DA şi Levitt, P.: Annual Rev. Neurosci. 25:409-432, 2002.

Seeman, P.: Synapse 1:133-152, 1987.

Moghaddam, B.: Neuron 40:881-884, 2003.

Abi-Dargham, A.: Int. Rev. Neurobiol. 78:133-164, 2007.

Seeman, P. şi Lee, T.: Science 188:1217-1219, 1975.

Grace, AA: Neuroscience 41:1-24, 1991.

Abi-Dargham, A. şi Laruelle, M.: Eur. Psihiatrie 20:15-27, 2005.

Davis, KL, şi colab.: Am. J. Psychiatry 148:1474-1486, 1991.

Lieberman, JA, Sheitman, BB şi Kinon, BJ: Neuropsychopharmacology 17:205-229, 1997.

Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., şi colab.: Nature 385:634-636, 1997.

Frankle, WG, Lerma, J. şi Laruelle, M.: Neuron 39:205-216, 2003.

Weinberger, DR şi Laruelle, M.: Imagistica neurochimică şi neurofarmacologică în schizofrenie. În Davis, KL, et al. (eds.). Neuropsihofarmacologie: a cincea generaţie de progres. Philadelphia, Lippincott, Williams şi Wilkins, 2002, pp. 833-855.

Stone, JM, Morrison, P. şi Pilowsky, LS: J. Psychopharmacol. 21:440-452, 2007.

Miyamoto, S., şi colab.: Therapeutics of Schizophrenia. Neuropsihofarmacologie: a cincea generaţie de progres; Davis,

K. L., et al., (eds.). Philadelphia, Lippincott, Williams şi Wilkins,

p. 775-808.

Lehmann, HE şi Ban, TA: Can. J. Psychiatry 42:152-162, 1997.

Petersen, PV, şi colab.: Arzneimittelforschung 8:395-397, 1958.

Petersen, PV, Lassen, NO, şi Holm, TO: 2-Clor-9-(3-dimetilaminopropiliden) tiaxantenă şi reacţiile sale de schimb de amine; (Kefalas A/S). Statele Unite ale Americii, 1964; US 3149103, 6 p.

Wilhelm, M.: Pharm. J. 214:414-416, 1975.

Froimowitz, M. şi Cody, V.: J. Med. Chim. 36:2219-2227, 1993.

Feinberg, AP şi Snyder, SH: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 72:1899-1903, 1975.

Kaiser, C., Pavloff, AM Garvey, E., şi colab.: J. Med. Chim. 15:665-673, 1972.

Horn, AS şi Snyder, SH: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 68:2325-2328, 1971.

Grol, CJ, şi colab.: J. Med. Chim. 25:5-9, 1982.

Kaiser, C., Tedeschi, DH, Fowler, PJ, şi colab.: J. Med. Chim. 14:179-186, 1971.

Gareri, P., şi colab.: Clin. Investiţie de droguri. 23:287-322, 2003.

Belal, F., Hefnawy, MM şi Aly, FA: J. Pharm. Biomed. Anal. 16:369-376, 1997.

Shen, WW: Biol. Psychiatry 41:814-826, 1997.

Fang, J. şi Gorrod, JW: Cell. Mol. Neurobiol. 19:491-510,

1999.

Chetty, M., şi colab.: Eur. Neuropsihofarmacol. 6:85-91, 1996.

Terry, AV, Gearhart, DA, Mahadik, SP şi colab.: Neuroscience 136:519-529, 2005.

Wishart, DS, Knox, C., Guo, AC şi colab.: Nucleic Acids Res. 34:D668-D672, 2006.

IPCS Intox Databank, 2007, http://www.intox.org/databank/index.htm.

Mula, M. şi Monaco, F.: Clin. Neurofarmacol. 25:280-289, 2002.

Janssen, PAJ: Haloperidol şi butirofenone înrudite. În Gordon, M. (ed.). Agenţi psihofarmacologici. Philadelphia, Academic Press, 1967, p. 199-248.

Sikazwe, DMN, Li, S., Mardenborough, L., şi colab.: Bioorg. Med. Chim. Lett. 14:5739-5742, 2004.

Ravina, E. şi Masaguer, CF: Curr. Med. Chim. 1:43-62, 2001.

Fang, J., McKay, G., Song, J. şi colab.: Drug Metab. Dispos. 29:1638-1643, 2001.

Beresford, R. şi Ward, A.: Drugs 33:31-49, 1987.

Forsman, A., şi colab.: Curr. Acolo. Res. 21:606-617, 1977.

Glue, P. şi Banfield, C.: Human Psychopharmacol. 11:97-114,

1996.

Desta, Z., Kerbusch, T., Soukhova, N., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 285:428-437, 1998.

Matsui-Sakata, A., Ohtani, H. şi Sawada, Y.: Drug Metab. Farmacokineta. 20:368-378, 2005.

Kapur, S. şi Seeman, P.: Am. J. Psychiatry 158:360-369, 2001.

Weiner, DM, Burstein, ES, Nash, N., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 299:268-276, 2001.

Roth, BL, Sheffler, D. şi Potkin, SG: Clin. Neurosci. Res. 3:108-117, 2003.

Dean, B. şi Scarr, E.: Curr. Medicamentul vizează CNS Neurol. dezordine. 3: 217-225, 2004.

Horacek, J., Bubenikova-Valesova, V., Kopecek, M., şi colab.: CNS Drugs 20:389-409, 2006.

Kiss, B. şi Bitter, I.: Structural Analogues of Clozapine. Descoperirea medicamentelor pe bază de analogi, ed. 1. În Fisher, J., şi Ganellin, CR. (eds.). Research Triangle Park, Wiley-VCH, 2006, pp. 297-314.

Raggi, MA, şi colab.: Curr. Med. Chim. 11:279-296, 2004.

Meltzer, HY: Psychopharmacology 99:S18-S27, 1989. Psychopharmacology (Berl) 163:1-3, 2002.

Fang, J., şi colab.: Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 358:592-599, 1998.

Burstein, ES, Ma, J., Wong, S., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 315:1278-1287, 2005.

Williams, DP, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 283:1375-1382,

1997.

Kassahun, K., Mattiuz, E., Nyhart, E., Jr., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 25:81-93, 1997.

Kassahun, K., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 26:848-855, 1998.

Bymaster, FP şi Felder, CC: Mol. Psihiatrie 7: S57-S63, 2002.

Lambert, MT, şi colab.: Prog. Neuropsihofarmacol. Biol. Psihiatrie 30:919-923, 2006.

Moisan, J., şi colab.: Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 14:427-436, 2005.

DeVane, CL şi Nemeroff, CB: Clin. Farmacokineta. 40:509-522, 2001.

Grimm, SW, şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 61:58-69, 2006.

Nemeroff, CB, Kinkead, B. şi Goldstein, J.: J. Clin. Psihiatrie 63:5-11, 2002.

Newman-Tancredi, et al.: Eur. J. Pharmacol. 428:177-184, 2001.

Berecz, R., Dorado, P., De La Rubia, A., et al.: Curr. Drug Targets 5:573-579, 2004.

Mahatthanatrakul, W., Dorado, P., De La Rubia, A., et al.: J. Clin. Farmacia. Acolo. 32:161-167, 2007.

Fang, J., Bourin, M. şi Baker, GB: Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 359:147-151, 1999.

Yasui-Furukori, N., Hidestrand, M., Spină, E., et al.: Drug Metab. Dispos. 29:1263-1268, 2001.

Bork, JA, şi colab.: J. Clin. Psychiatry 60:469-476, 1999.

Nyberg, S., şi colab.: Am. J. Psychiatry 156:869-875, 1999.

Garver, DL: Curr. Drug Targets 7:1205-1215, 2006.

Harrison, TS şi Perry, CM: Drugs 64:1715-1736, 2004.

Winans, E.: Am. J. Health Syst. Farmacia. 60:2437-2445, 2003.

Jordan, S., Koprivica, V., Chen, R., şi colab.: Eur. J. Pharmacol. 441:137-140, 2002.

Wood, MD, Scott, C., Clarke, K., şi colab.: Eur. J. Pharmacol. 546:88-94, 2006.

Potkin, SG, Saha, AR, Kujawa, MJ şi colab.: Arch. Gen. Psychiatry 60:681-690, 2003.

Obach, RS, şi Walsky, RL: J. Clin. Psihofarmacol. 25:605-608, 2005.

Beedham, C., Miceli, JJ, şi Obach, RS: J. Clin. Psihofarmacol. 23:229-232, 2003.

Stimmel, GL, Gutierrez, MA şi Lee, V.: Clin. Acolo. 24:21-37, 2002.

Beal, MF: J. Bioenerg. Biomembr. 36:381-386, 2004.

Shults, CW, Haas, RH şi Beal, MF: Biofactors 9:267-272, 1999.

Bonuccelli, U. şi Del Dotto, P.: Neurology 67(7 Suppl 2):S30-S38, 2006.

Djaldetti, R. şi Melamed, E.: J. Neurol. 249 Suppl 2:II30-II35, 2002.

Bohn, MC: Mol. Acolo. 1:494-496, 2000.

Gash, DM, Zhang, Z., Ovadia, A., şi colab.: Nature 380:252-255, 1996.

Kristiansen, LV, Huerta, I., Beneyto, M. şi colab.: Receptorii NMDA şi schizofrenia. Curr. Opinează. Pharmacol. 7:48-55, 2007.

CAPITOLUL 14

Anticonvulsivante

MATTHIAS C. LU

Termenii de medicament anticonvulsivant şi antiepileptic (AED) sunt folosiţi în mod interschimbabil în literatură pentru a descrie un grup divers de medicamente utilizate clinic pentru a asigura controlul crizelor la pacienţii cu epilepsie. Cu toate acestea, deoarece unele anticonvulsivante descrise în acest capitol sunt folosite pentru a trata durerile neuropatice şi/sau pentru a controla modificările severe ale dispoziţiei la pacienţii cu manie şi alte tulburări ale dispoziţiei, termenul AED va fi folosit numai atunci când se discută despre utilizarea terapeutică a acestor medicamente în contextul tratamentului epilepsiei.

Epilepsia este cea mai răspândită tulburare neurologică care afectează mai mult de 0,5% din populaţia lumii.1 Se caracterizează prin convulsii recurente, neprovocate de nicio cauză identificabilă. Etiologia epilepsiei este în mare parte necunoscută, chiar dacă dovezile recente sugerează că poate avea o componentă genetică asociată cu dezvoltarea bolii sale.2,3 Convulsiile, pe de altă parte, sunt simptome ale activităţii electrice perturbate la nivelul creierului, caracterizate prin episoade de descărcare anormală, excesivă şi sincronă a unui grup de neuroni din creier, care provoacă mişcarea involuntară sau involuntară, care poate rezulta din senzaţii generale sau involuntare. tulburări neurologice primare sau dobândite ale funcţiei creierului ca urmare a unui dezechilibru între procesele excitatorii şi inhibitorii din creier. Există multe cauze posibile ale convulsiilor, inclusiv tumori sau infecţii ale creierului, traumatisme craniene, boli neurologice, tulburări sistemice sau metabolice, abuz de alcool, supradozaj de droguri sau toxicităţi.

În America de Nord, incidenţa epilepsiei nou diagnosticate (~50—100 de cazuri/100.000 pe an) este cea mai mare în rândul copiilor sub 5 ani şi al vârstnicilor cu vârsta peste 65 de

ani. etosuximidă şi fenitoină pentru a preveni reapariţia activităţii convulsive.6 Cu toate acestea, succesul farmacoterapiei epilepsiei cu aceste DEA convenţionale este adesea împiedicat de pierderea eficacităţii după expunerea prelungită la medicamente (—1/3 dintre pacienţii nou diagnosticaţi devin rezistenţi la farmacoterapia actuală). În plus, utilizarea acestor FAE ca opţiuni de tratament de primă linie este asociată cu o gamă largă de probleme clinice, inclusiv interacţiuni medicamentoase, reacţii idiosincratice, hepatotoxicitate şi teratogeneză indusă de FAE6,9,10. epilepsii.6 În plus, chiar şi cu introducerea recentă pe piaţă a cel puţin 10 DEA mai noi, cu efecte secundare şi profil de toxicitate mult îmbunătăţit, doar mai puţin de 5% dintre pacienţii cu epilepsie refractară au convulsii controlate eficient cu aceste DEA mai noi.11

Astfel, scopul acestui capitol este de a oferi cititorilor o înţelegere de bază a modului în care funcţionează fiecare dintre moleculele de medicament, a modului în care sunt metabolizate şi a rolului pe care l-ar putea juca aceşti metaboliţi în dezvoltarea reacţiilor idiosincratice sau a toxicităţii. Unele dintre conceptele de bază prezentate în acest capitol vor permite clinicienilor să evalueze potenţialele interacţiuni medicament-medicament/aliment şi să ofere un plan de tratament optim pentru pacienţii lor. Includerea relaţiilor structură-activitate (SAR) în fiecare medicament sau tip de structură în acest capitol ar trebui, de asemenea, să ofere cititorilor un instrument foarte necesar pentru a evalua dezvoltarea viitoare a medicamentelor în acest domeniu.

0 STĂRI DE BOALA CARE NECESITĂ TERAPIE ANTICONVULSANTĂ

Diagnosticul unei prime crize epileptice sau epilepsie, la unităţile de asistenţă medicală primară, este adesea subiectiv şi predispus la erori, deoarece se bazează de obicei pe relatările martorilor oculari ale episoadelor. consecinţe.13

Clasificarea crizelor epileptice şi terapia medicamentoasă iniţială recomandată

Clasificarea din 1981 a tipurilor de crize epileptice14 şi clasificarea din 1989 a sindroamelor epileptice şi a epilepsiilor15 sunt încă larg acceptate şi funcţionale, deoarece acurateţea lor facilitează diagnosticul, selecţia medicamentelor şi discutarea precisă a tulburărilor convulsive. categorii ca convulsii generalizate sau ca convulsii parţiale.13

Fiecare dintre tipurile de epilepsie se caracterizează printr-un model anormal în EEG. EEG indică o activitate electrică bruscă, excesivă a creierului. Majoritatea DEA disponibile în prezent funcţionează prin prevenirea, oprirea sau diminuarea acestei activităţi electrice. Cauzele precise ale acestor modificări anormale sunt încă necunoscute; cu toate acestea, s-a emis ipoteza că există un loc sau un focar de neuroni hiperexcitabili deterioraţi sau anormali în creier. Aceşti neuroni se pot declanşa excesiv şi, uneori, pot recruta neuroni adiacenţi care, la rândul lor, induc alţi neuroni să se declanşeze. Astfel, localizarea şi amploarea focului anormal este esenţială pentru determinarea tipurilor de epilepsie.16

CONVIZILE PRIMAR GENERALIZATE

Două tipuri majore de convulsii generalizate sunt crizele tonico-clonice în primul rând generalizate (grand mal) şi crizele de absenţă (petit mal). Criza tonico-clonică generalizată tipică este adesea precedată de o serie de smucituri musculare bilaterale urmate de pierderea conştienţei, care la rândul său este urmată de o serie de spasme tonice şi apoi clonice. Criza tipică de absenţă (petit mal clasic) constă într-o scurtă pierdere bruscă a conştienţei (—10 secunde), uneori fără activitate motorie, deşi adesea există o activitate motrică clonică minoră. Pe baza unei metaanalize recente bazate pe dovezi a eficacităţii şi eficacităţii AED, monoterapia iniţială recomandată pentru pacienţii cu convulsii generalizate este CBZ, oxcarbazepină (OXC), lamotrigina, VP A, fenitoină şi topiramat (TPM), în timp ce copiii cu crize de absenţă sunt cel mai bine trataţi cu lamotrigină, VPA sau ethosuximidă.

CAPITURI PARŢIALE

Principalele tipuri de convulsii parţiale sunt crizele parţiale simple (focale) şi crizele parţiale complexe (lobul temporal sau psihomotorie). Crizele convulsive parţiale sunt cele mai frecvente tipuri de convulsii cu care se confruntă aproximativ 60% până la 70% dintre pacienţii adulţi. O criză parţială simplă prototipică este epilepsia motorie jacksoniană în care poate fi văzut marşul jacksonian. Pe măsură ce descărcarea anormală se desfăşoară peste locul cortical implicat, criza vizibilă progresează peste zona corpului controlată de locul cortical. Convulsiile parţiale, dacă nu sunt controlate, pot evolua către un alt tip de convulsii cunoscut sub numele de convulsii parţiale generalizate secundar (tonic-clonice sau grand mal). Tratamentul de primă linie pentru pacienţii cu crize parţiale simple nou diagnosticate sau netratate sunt CBZ sau fenitoina pentru adulţi, lamotrigina sau gabapentina pentru adulţii în vârstă şi OXC pentru copii.6,13.

Criza parţială complexă este reprezentată de criza psihomotorie sau de lob temporal. Există o aură, apoi un comportament confuz sau bizar, dar aparent intenţionat, care durează 2 până la 3 minute, adesea fără amintire a evenimentului. Criza poate fi diagnosticată greşit ca un episod psihotic. Deşi tratamentul iniţial este acelaşi, este mult mai greu de controlat crizele parţiale complexe.

Anticonvulsivante utilizate în durerea neuropatică

Durerea neuropatică, în ciuda eterogenităţii sale în etiologie şi localizări anatomice, se caracterizează printr-o hiperexcitabilitate neuronală în zonele afectate ale nervilor. Această hiperexcitabilitate neuronală şi multe dintre modificările celulare corespunzătoare este destul de asemănătoare cu cea a epilepsiei. Astfel, nu este surprinzător faptul că anticonvulsivante precum CBZ, gabapentina şi, mai recent, analogul său apropiat, pregabalinul au fost aprobate pentru ameliorarea durerilor asociate cu neuropatia diabetică, nevralgia de trigemen şi alte dureri neuropatice.17 Atât gabapentinul, cât şi pregabalinul au devenit o opţiune importantă de tratament în cazul interacţiunilor cu potenţialele lor efecte secundare neuropatice.

O MECANISME DE ACŢIUNE A ANTICONVULSANTELOR

La nivel celular, se crede că trei mecanisme de bază contribuie la acţiunea antiepileptică a anticonvulsivantelor comercializate în prezent.18,19 Acestea sunt (a) modularea canalelor ionice dependente de tensiune (Na+, Ca2+ şi K+), (b) îmbunătăţirea acidului y-aminobutiric (GABA) mediată de acidul y-aminobutiric (GABA) şi atenuării neurotransmisiei neurotransmisiei (atenuatoare) şi atenuării (particulare) excitamate glutamate mediate. neurotransmisie în creier. Multe dintre FAE, în special medicamentele mai noi, funcţionează prin mai mult de unul dintre mecanismele de acţiune de mai sus, deci posedă un spectru mai larg de acţiune antiepileptică.

Canale ionice dependente de tensiune ca ţinte pentru anticonvulsivante

CANALE DE SODIU TENSIUNE

Canalele de sodiu dependente de tensiune (VGSC) din terminalul nervos presinaptic al receptorilor excitatori de glutamat sunt ţinta moleculară pentru fenitoină, CBZ şi lamotrigină, precum şi unele dintre FAE mai noi, cum ar fi OXC, felbamatul (FBM) şi zonisamida. prelungind astfel inactivarea VGSC-urilor.20 Figura 14.1 ilustrează modul în care fenitoina interacţionează cu receptorul ipotetic al porţii de inactivare conform unui model farmacofor sugerat de Unverferth şi colab.21 ca rezultat al simulărilor moleculare cu aceste FAE aromatice. Acest model include un loc de legare aromatică şi două locuri separate de legare de hidrogen pentru interacţiunea cu AED puternice, cum ar fi fenitoina şi lamotrigina.

CANALE DE CALCI CU TENSIUNE

Canalele de calciu dependente de tensiune (VGCC) sunt esenţiale în reglarea semnalizării Ca2+, care este asociată cu multe evenimente celulare importante, cum ar fi eliberarea de neurotransmiţători excitatori de glutamat, plasticitatea modificărilor.

Figura 14.1 • Legarea fenitoinei de receptorul ipotetic „poarta de inactivare” de pe canalele de sodiu dependente de tensiune.

de potenţare pe termen lung în învăţare şi memorie şi menţinerea homeostaziei celulelor nervoase. S-a sugerat că influxul excesiv de Ca2+ joacă un rol critic în inducerea şi progresia crizelor epileptice.22,23 Există clase distincte de VGCC. Canalele de Ca2+ de tip L cu prag înalt din receptorii glutaminergici presinaptici necesită depolarizare puternică pentru activare şi sunt ţinte moleculare primare ale gabapentinei şi pregabalinei, ambele fiind eficiente în crizele parţiale refractare. precum etosuximida si zonisamida.18,25

CANALE DE POTASIU CU TENSIUNE

Potenţionarea canalelor K+ dependente de voltaj este o altă ţintă atractivă pentru proiectarea de DEA mai noi, deoarece acestea sunt strâns asociate cu procesele de repolarizare a membranei.20 Levetiracetam (LEV), un nou DEA comercializat recent pentru

terapia adjuvantă a crizelor parţiale refractare la adulţi, s-a sugerat să funcţioneze prin reducerea curentului său de tip A-de potasiu. actiuni.26,27

Receptorii GABAa ca ţinte pentru anticonvulsivante

Acum este bine recunoscut faptul că excitabilitatea celulară care duce la convulsii convulsive poate fi atenuată prin stimularea GABAergică în creier.19 Receptorul GABAa este unul dintre cele două canale ionice dependente de ligand, responsabile de mediarea efectelor GABA, neurotransmiţătorul inhibitor major din creier. conductanţă, prevenind astfel răspândirea excitaţiilor neuronale.28,29

Ţintele potenţiale pentru acţiunea AED asupra sinapselor inhibitoare GABAergice includ (a) medicamente care îmbunătăţesc biosinteza GABA (gabapentină, pregabalin şi VPA), (b) medicamente care inhibă degradarea GABA (vigabatrină), (c) medicamente care inhibă recaptarea GABA (tiagabină) şi (d) medicamentele care inhibă recaptarea GABA (tiagabină) şi (d) pe site-ul post-aloaptic al GABA. complex receptor care măreşte conductanţa clorurilor (barbiturice, BZD, neurosteroizi, FBM, TPM).19

MEDICAMENTE CARE ÎMBUNĂTĂŞTEŞTE BIOSINTEZA

DE GABA

GABA, neurotransmiţătorul inhibitor major din creier, este biosintetizat la neuronii GABAergici prin decarboxilarea aminoacidului, acidul L-glutamic (el însuşi un neurotransmiţător de aminoacizi excitator în creier). Enzima limitatoare de viteză care catalizează această conversie este decarboxilaza acidului L-glutamic (GAD). Cofactorul esenţial pentru această reacţie enzimatică este fosfatul de piridoxal (vitamina B6) (vezi Fig. 14.2). GABA, după eliberarea sa din terminalul nervos sinaptic, este degradat de o altă enzimă dependentă de piridoxaldehidă, GABA transaminaza (GABA-T), care transferă o grupare amino de la GABA la a-cetoglutarat producând acid L-glutamic şi semialdehidă a acidului succinic (SSA). După cum se arată în figura 14.2, SSA este oxidat în continuare prin acţiunea enzimei semialdehid dehidrogenazei succinice (SSADH, o aldehidă dehidrogenază) la acid succinic care poate intra în ciclul TCA pentru producerea de a-cetoglutarat suplimentar sau poate fi redus în continuare de SSA reductază (un alcool dehidrogenază care catalizează acidul hidrogenaza şi interconversia SSA-hidrogenază).

Fiind un GABA 3-substituit, gabapentina şi în special pregabalinul, pot avea capacitatea de a activa GAD,31 în plus faţă de acţiunea lor anticonvulsivă majoră la canalele Ca2+ de tip L cu prag înalt din receptorii glutaminergici presinaptici.24 Ambele medicamente sunt activatori slabi ai GAD; cu toate acestea, acţiunile lor farmacologice asupra GAD nu pot fi ignorate deoarece gabapentina a fost capabilă să crească nivelurile de GABA din creier (~75%-100%) la pacienţii cu epilepsie în decurs de o oră după prima dozare.32

Similar cu gabapentina şi pregabalinul, VPA, de asemenea, creşte nivelurile cerebrale de GABA la pacienţii cu epilepsie.30 Este în general de acord că VPA inhibă SSADH, enzima responsabilă de conversia SSA în acid succinic. Mecanismul exact de acţiune al modului în

care această inhibiție crește nivelurile de GABA din creier este încă subiectul multor dezbateri (adică, de la o stimulare indirectă a GAD la o inhibare a GABA-T). Totuși, dacă ținem cont de faptul că GABA inhibă și SSA reductaza, o enzimă care reduce SSA la acid y-hidroxibutiric, un metabolit epitogen al GABA. Astfel, este rezonabil să propunem că VPA crește nivelurile de GABA prin inversarea reacției de transaminare mediată de GABA-T din cauza acumulării produsului său, SSA la locul activ al enzimei GABA-T (Fig 14.2).

MEDICAMENTE CARE INHIBĂ DEGRADAREA GABA

Vigabatrina (y-vinil-GABA) este un inhibitor ireversibil al GABA-T, conceput rațional pe baza mecanismului biochimic al reacției de transaminare.19,33 Pe scurt, vigabatrina, datorită asemănării sale structurale, concurează cu GABA pentru legarea de GABA-T și formează un intermediar de bază Schiff cu cofactorul GABA fosfat similar cu fosfatul GABA. Cu toate acestea, spre deosebire de substratul său GABA, în timpul procesului de transfer al grupării amino la fosfatul piridoxal, se formează un intermediar reactiv cu vigabatrină care se atașează imediat la locul activ al enzimei, inhibând astfel ireversibil GABA-T și crescând nivelul GABA din creier.

MEDICAMENTE CARE INHIBĂ RECUPERAREA GABA

GABA eliberat este preluat activ înapoi în neuronii GABAergici sau celulele gliale din creier de către transportorii GABA (GAT).28,34 Tiagabina, înrudită structural cu acidul nipecotic, este un inhibitor selectiv al GAT1 neuronal și glial la neuronii GABAergici și un medicament eficient pentru tratamentul pacienților cu inelul heterociclic refractar al epilepsiei. porțiunea de acid nicopetic nu a interferat cu capacitatea sa de a lega GAT1, dar de fapt permite tiagabinei să treacă liber în creier și, de asemenea, mai selectiv decât acidul nicopetic către GAT1.34

MEDICAMENTE CARE SE LEAGĂ DE COMPLEXUL RECEPTOR GABAA ȘI MODULEAZĂ INFLUXUL DE CLORURĂ

Multe hipnotice-sedative anxiolitice utile din punct de vedere clinic și unele medicamente AED, cum ar fi BZD și barbituricele (de exemplu, fenobarbital) își exercită acțiunile farmacologice prin interacțiunea cu un situs neuronal discret de pe complexul receptor GABAA-bZd-canal clorură. subunitatea și este prezentă în tot creierul mamiferelor.28,35 S-a emis ipoteza că legarea agoniștilor BZD, cum ar fi clonazepam, la receptorul său sporește neurotransmisia inhibitorie mediată de GABA prin creșterea frecvenței deschiderilor canalelor de clorură. TPM, un DEA cu spectru larg, se leagă și crește frecvența deschiderii canalului de clorură, dar într-un loc diferit de BZD.18 Barbituricele, pe de altă parte, se leagă la un al treilea situs de legare al complexului receptor GABAA și crește durata deschiderii canalului de clorură. GABA să funcționeze mai eficient pentru a modula deschiderile canalelor de clorură.

Receptorii mediați de glutamat excitatori ca țintă pentru

Anticonvulsivante

Aminoacizii acizi, L-glutamatul şi L-aspartatul, sunt cei mai importanţi neurotransmiţători excitatori din creier, care acţionează prin intermediul a două familii distincte de receptori de glutamat, receptorii ionotropi, legaţi de ligand şi receptorii metabotropi cuplaţi cu proteina G. Receptorii acidului hidroxil-5-metil-4-izoxazol propionic (AMPA) modulează influxul de sodiu şi calciu şi sunt implicaţi în mediarea transmiterii sinaptice excitatorii, inclusiv iniţierea şi răspândirea activităţii convulsive. Activarea acestor receptori este responsabilă de funcţii importante în creier, inclusiv potenţarea pe termen lung în achiziţia memoriei, învăţarea şi unele tulburări neurodegenerative.22,37 Aceşti receptori sunt potenţiale ţinte terapeutice pentru epilepsie şi alte tulburări neurodegenerative, cum ar fi accidentul vascular cerebral şi leziunile capului, Alzheimer şi alte tulburări cronice debilitante. Totuşi, eforturile de a găsi antagonişti NMDA eficienţi şi siguri au eşuat din cauza toxicităţii şi efectelor secundare intolerabile ale acestora.38 Astfel, cu excepţia TPM, care derivă o parte din acţiunea sa antiepileptică prin modularea receptorului AMPA şi FBM, care pare să se lege de situsul de legare a glicinei de pe receptorul NMDA, niciunul dintre receptorii glutaptici AED nu are acţiune curentă directă. Receptorii metabotropi de glutamat, pe de altă parte, modulează eliberarea de acid glutamic, GABA şi alţi neurotransmiţători importanţi în creier. Astfel, aceşti receptori sunt noi ţinte terapeutice interesante pentru proiectarea de medicamente pentru durere, dependenţă, boala Parkinson, schizofrenie şi alte tulburări neurodegenerative.28

O ANTICONVULSANTE IMPORTANTE CLINIC

Există foarte puţin SAR în rândul anticonvulsivantelor utile clinic, cu excepţia fiecărui tip de structură, efectuând în primul rând efectele secundare şi toxicităţile acestora. Astfel, aceste aspecte ale chimiei medicinale vor fi acoperite în cadrul fiecărui tip de structură sau în cadrul monografiilor individuale ale medicamentelor acoperite în această secţiune.

Acid valproic (Depakote, Depakene, Depacon)

VPA este un DEA stabilit, cu o structură chimică simplă, dar cu un spectru de acţiune neobişnuit de larg. Este în general bine tolerat, dar utilizarea sa este limitată de două efecte secundare toxice rare, dar semnificative (hepatotoxicitate şi teratogenitate), care pot fi dependente de doză sau de natură idiosincratică.

VPA este, de asemenea, un inhibitor important al izoenzimelor citocromului P450, în principal al CYP2C9 şi, de asemenea, al uridin difosfat (UDP)-glucuronil transferazei şi epoxid hidrolazei.10 Această inhibiţie este competitivă şi dependentă de doză, iar efectul ei este observat atunci când se obţine concentraţii suficiente de VPA (de obicei în 24 de ore). Astfel, după administrarea de VPA, este de aşteptat o creştere a concentraţiilor plasmatice ale altor FAE, cum ar fi lamotrigina.

Metabolizarea VPA este foarte complexă şi este rezultatul oxidării mitocondriale hepatice şi al oxidărilor microzomale, catalizate de CYP2C9, CYP2C19 şi CYP2E1 şi posibil CYP3A4 şi glucuronidări.39,40 Au fost identificaţi cel puţin 10 metaboliţi. Principalul metabolit inactiv urinar este acidul 2-propil-3-ceto-pentanoic (3-ceto-VPA) şi un metabolit activ echipotent,

(E)-2-enă-VPA. Alţi metaboliţi minori identificaţi sunt produşii lor hidroxilaţi sau deshidrataţi şi acidul 2-propilglutaric (a se vedea Fig.14.3 pentru structurile lor). Toţi aceşti metaboliţi sunt excretaţi sub formă de O-glucuronide.

Hepatotoxicitatea VPA este cel mai probabil asociată cu 2, 4-dienă-VPA şi/sau 4-epoxi-VPA, mai degrabă decât cu 4-ene-VPA sugerată iniţial, deoarece este strâns legată.

analogii, a-fluoro-4-en-VPA şi a-fluoro-VPA, nu au fost găsite a avea nicio toxicitate hepatică.41 Aceşti metaboliţi toxici sau reactivi sunt în mod normal detoxificaţi ca un conjugat de cisteină prin calea metabolică GSH/glutation transferază.41 Alternativ, 4-epoxi-VPA poate fi, de asemenea, dezactivat, dezactivat de către epoxi44-PAV, pentru a forma VPA hidroactivă corespunzătoare. 5-diol (Fig. 14.3). Trebuie subliniat faptul că aceşti metaboliţi toxici pot reacţiona, de asemenea, cu gruparea sulfhidril sau cu alţi nucleofili de pe proteinele celulare, formând astfel haptene legate covalent. Aceste proteine modificate cu medicament devin apoi ţinta unui răspuns imun, producând astfel reacţiile alergice idiosincratice observate la pacienţii sensibili clinic.

Valrocemida (valproil glicinamidă, VLR) şi DP-VPA (SPD-421) sunt doi analogi noi ai VPA în prezent în studiile clinice de fază II42,43 (Fig. 14.4). Proprietăţile anticonvulsivante ale VLR s-au dovedit a fi un rezultat al moleculei părinte şi nu din cauza biotransformării sale metabolice în VPA sau glicină (adică, el însuşi un neurotransmiţător inhibitor în creier). Principalul metabolit inactiv in vivo este valproil glicina, care se formează prin inactivarea metabolică normală a medicamentelor peptidice.42 SPD-421, pe de altă parte, este un derivat de fosfatidilcolină al VPA. Partea fosfolipide a moleculei creşte semnificativ solubilitatea în lipide şi facilitează transportul acesteia în creier. În plus, SPD-421 s-a dovedit a fi metabolizat minim în ficat, cea mai mare parte a medicamentului fiind eliminată renal. Cu toate acestea, la intrarea în creier, SPD-421 este scindat în mod specific de enzima, fosplipaza A2 (PLA2), la locul crizei pentru a elibera VPA (există dovezi că activitatea PLA2 este semnificativ crescută în neuronii asociaţi cu activitatea epileptiformă înainte de atacul convulsivant).43 Astfel, spre deosebire de VPA, ambele au potenţial de interacţiune scăzută.

Fenitoină (Dilantin, Kapseals, Phenytek) şi Fosfenitoină (Cerebyx)

Fenitoina, 5,5-difenilhidantoina (Dilantin), este un prim exemplu de anticonvulsivant eficient care acţionează prin acţiunea sa la VGSC.18 Fenitoina este foarte asemănătoare din punct de vedere structural cu fenobarbital, dar nu are responsabilitatea dependenţei (vezi discuţia despre medicamentele anxiolitice de tip barbituric sub medicamentele hipnotice sedative „CNSative”

OC C17H35

Figura 14.4 • Analogi noi ai acidului valproic în studiile de fază II.

Valrocemidă

O

II

-o-C-CH(C3H7)2

—o—P—O—CH2CH2N(CH3)3

DP-VPA (SPD-421)

Fosfenitoină (un pro-medicament)

Figura 14.5 • Biotransformarea fosfenitoinei în fenitoină.

text). Fenitoina este foarte eficientă împotriva tuturor tipurilor de convulsii, cu excepţia absenţei; totuşi, medicamentul poate fi absorbit incomplet sau neregulat din locurile de administrare din cauza solubilităţii sale foarte scăzute în apă. Din acest motiv, fosfenitoina, un promedicament al fenitoinei, a fost dezvoltată şi comercializată pentru a evita complicaţiile cum ar fi iritaţia venelor, afectarea ţesuturilor şi necroza musculară asociate cu administrarea parenterală de fenitoină. Fosfenitoina este absorbită rapid fie prin administrare intravenoasă, fie intramusculară.43 Este transformată în fenitoină prin hidroliza catalizată de fosfatază a esterului fosfat, aşa cum se arată în Figura 14.5.

METABOLISMUL FENITOINEI

Principala cale metabolică a fenitoinei la om este hidroxilarea aromatică, catalizată de izoenzimele citocromului P450 (CYP2C9 şi CYP2C19).10,44 Biotransformările metabolice şi căile sale de detoxifiere in vivo sunt prezentate în Figura 14.6. Principalii metaboliţi ai fenitoinei sunt 5-(4-hidroxifenil)-5-fenil hidantoine (p-HPHPH) şi dihidrodiolul. Ambii metaboliţi inactivi sunt excretaţi ca O-glucuronide corespunzătoare. Oxidarea ulterioară a p-HPPH duce la un metabolit catecol, care apare în urină ca un metil conjugat prin acţiunea catecol-O-metiltransferazei (COMT).

REACŢIA DE HIPERSENSIBILITATE A FENITOINEI

Se crede că reacţiile de hipersensibilitate (toxicitate idiosincratică) la fenitoină şi alte FAE aromatice la indivizii susceptibili provin din reacţiile acestor intermediari reactivi (adică oxid de arenă, catecol sau o-chinonă) cu enzimele hepatice sau alte proteine celulare care formează legături covalente de haptenele intermediare, fie dezactivate, fie de haptenele dezactivate45. epoxid hidrolaza la dihidrodiol (un metabolit urinar major) sau prin acţiunea GSH şi a glutation transferazei. De asemenea, s-a bănuit că aceşti oxizi sau epoxizi de arenă reactivă mediază teratogenitatea fenitoinei şi a altor FAE. Studii recente indică faptul că epoxid hidrolaza ar putea fi utilă ca biomarker pentru determinarea prenatală a riscului de sindrom de hidantoină fetală.46,47 Din nou, glutationul şi epoxid hidrolaza sunt importante pentru detoxifierea acestor metaboliţi reactivi. În plus, un nivel normal de COMT în ficat sau rinichi reduce, de asemenea, foarte mult cantitatea de catecol, care poate fi oxidat cu uşurinţă la o-chinonă reactivă. Astfel, COMT şi chinina oxidoreductaza dependentă de NADPH pot juca un rol protector în toxicităţile induse de fenitoină.48

Atât fenitoina, cât şi fenobarbitalul sunt inductori puternici ai enzimelor hepatice. Ambele medicamente induc izoenzimele citocromului P450 CYP1A2, CYP2C9/19 şi CYP3A4, precum şi epoxid hidrolază şi UDP-glucuronil transferaza (enzima de fază II responsabilă de formarea glucuronidelor).10 Astfel, pentru pacienţii care utilizează mai multe medicamente, concentraţiile plasmatice metabolizate ale acestor medicamente vor fi afectate foarte mult de enzimele lor.

Fenobarbital şi Primidonă

(Mysoline)

Deşi barbituricele sedative-hipnotice prezintă în mod obişnuit proprietăţi anticonvulsivante, numai fenobarbitalul prezintă suficientă selectivitate anticonvulsivante pentru a fi utilizate ca antiepileptice. Primidona (Mysoline) este metabolizată de CPY2C9/19 la fenobarbital şi feniletilmalonamidă (PEMA), aşa cum se arată în Figura 14.7. Ambii aceşti metaboliţi au activităţi anticonvulsivante. Cu toate acestea, se crede în general că acţiunea farmacologică a primidonei este în principal rezultatul metabolitului minor, fenobarbital. Astfel, primidona este mult mai puţin puternică/toxică decât fenobarbitalul, deoarece cea mai mare parte a medicamentului este degradată rapid la metabolitul mai puţin puternic, PEMA.49

Carbamazepină (Tegretol) şi Oxcarbazepină (Trileptal)

CBZ, 5H dibenz[b,f]lazepină 5 carboxamida este un derivat iminostilben al antidepresivelor triciclice.50 Cei doi fenili substituiţi pe azotul ureic se potrivesc cu modelul farmacofor sugerat pentru legarea la VGSC21 (Fig. 14.1). Ca şi fenitoina, CBZ este util în crizele tonico-clonice generalizate şi convulsiile parţiale.

Calea metabolică principală a CBZ este formarea unui metabolit stabil, epoxidul 10,11-CBZ de către izoenzima CYP3A4 citocromului P450. Acest metabolit reactiv este dezactivat în continuare prin acţiunea epoxid hidrolazei pentru a da 10,11-CBZ-diol inactiv care este excretat sub formă de glucuronide corespunzătoare50 (Fig. 14.8). Epoxidul este un suspect în reacţiile idiosincratice pe care le poate produce CBZ (de exemplu, anemie aplastică).48 OXC este un DEA mai nou, cu un mecanism de acţiune similar cu CBZ, cu excepţia căii de inactivare metabolică. De asemenea, nu este un inductor al enzimelor hepatice precum CBZ şi fenitoina.43,50 Cu prezenţa unei funcţii carbonil la carbonul C10, OXC este redus la CBZ-10-ol corespunzător prin acţiunea alcool-dehidrogenazei care este excretată ca sa.

O-glucuronida sau poate fi oxidată în continuare la 10,11-CBZ-diol ca metabolit inactiv (Fig. 14.8). Astfel, se spune că OXC are mult mai puţine efecte secundare hepatice şi idiosincratice asociate cu CBZ.23 Deşi OXC nu îşi induce propriul metabolism, este un inductor slab al CYP3A4 şi al UDP-glucuronil transferazei şi, de asemenea, inhibă CYP2C19. Astfel, sunt de aşteptat interacţiuni severe medicamento-medicament cu medicamentele metabolizate de aceste enzime.43

Gabapentin (Neurontin) şi Pregabalin (Lyrica)

Gabapentina şi analogul său strâns înrudit pregabalin, (S)-3-izobutil-GABA (Fig. 14.9), sunt anticonvulsivante cu spectru larg, cu mecanisme multiple de acţiune.24,51 Pe lângă modularea afluxului de calciu şi stimularea biosintezei GABA, aşa cum sa discutat mai devreme, ei concurează şi pentru structura acidului L-glutamic similară cu structura lor L. L-leucina.51 Gabapentina şi pregabalina au o responsabilitate foarte mică pentru a provoca interacţiuni medicament-medicament pe bază metabolică, în special atunci când sunt utilizate în asociere cu alte AED, deoarece nu sunt metabolizate la om. Mai mult de 95% din medicament este excretat nemodificat prin rinichi. Cu toate acestea, există unele diferenţe

în biodisponibilitatea lor. Spre deosebire de gabapentina, care prezintă o biodisponibilitate de 60% atunci când este administrată în doze mici din cauza absorbţiei intestinale de către un transportor de L-aminoacid neutru mic saturabil, absorbţia pregabalinei este aproape completă (98%) şi prezintă un profil farmacocinetic liniar ideal. L-leucină.

FELBAMATE (FELBATOL) ŞI FLUROFELBAMATE

FBM, un alt AED puternic şi eficient, cu un spectru larg de acţiune, este un ester carbamat al 2-fenil-1,3-propandiolului, similar din punct de vedere structural cu medicamentul anxiolitic meprobamat.43 Esterul carbamat este stabil la esteraze şi, prin urmare, oferă o bună biodisponibilitate orală. Cu toate acestea, terapia FBM s-a dovedit a fi asociată cu efecte secundare rare, dar severe, cum ar fi anemie aplastică, reacţii idiosincratice şi insuficienţe hepatice în decurs de 6 luni de la introducerea sa pe piaţă. Hidroxilările mediate de P450 (adică, catalizate de izoenzimele hepatice, CYP3A4 şi CYP2E1) pentru a da 2-hidroxifelbamat (2-OH-FBM) şi p-hidroxifelbamat (pOH-FBM) care sunt excretaţi ca glucuronide corespunzătoare (Fig. 14.10).

Cu toate acestea, FBM suferă, de asemenea, hidroliză catalizată de esterază pentru a da doi metaboliţi minori, 2-fenil-1, 3-propandiol monocarbamat (MCF) şi acidul 3-carbamoil-2-fenilpropionic (CPPA). S-a sugerat că în timpul degradării oxidative a MCF la CPPA, intermediarul, 3-carbamoil-2-fenilpropionaldehida ar putea fi transformat într-un metabolit reactiv potenţial toxic, 2-

fenilpropanal (atropaldehidă) care este dezactivat în mod normal ca un conjugat de cisteină prin calea GSH/glutation transferază discutată mai devreme în cadrul metabolismului VPA.39 Izolarea 4-hidroxi-5-fenil-1, 3-oxazaper-hidroin-2-onei (adică, un precursor pentru o dovadă suplimentară a legăturii umane pentru această propină 2-fenil) metabolit toxic la toxicităţile clinice observate.53 Similar cu VPA discutat mai devreme, plasarea unui atom de fluor în poziţia C-2 a FBM a dus la un anticonvulsivant foarte puternic, 2-fluorofelbamat, căruia îi lipsesc proprietăţile idiosincratice ale FBM. Fluorofelbamatul se află în prezent în studii clinice de fază II.54

Trebuie subliniat că, deşi FBM nu are niciun efect asupra CYP2C9, este un inhibitor al CYP2C19 şi, de asemenea, inhibă enzimele mitocondriale responsabile de ^-oxidare. Astfel, sunt de aşteptat interacţiuni medicamentoase între FBM şi VPA.55

Anticonvulsivante noi cu spectru larg

Structurile chimice ale acestor anticonvulsivante mai noi cu spectru larg sunt prezentate în Figura 14.11. Toate aceste medicamente au mecanisme unice de acţiune şi vor fi discutate în monografii individuale ale medicamentelor.

LAMOTRIGINA (LAMICTAL)

Lamotrigina, un FAE din clasa feniltriazinei, s-a dovedit eficient împotriva convulsiilor parţiale refractare. La fel ca fenitoina şi CBZ, principalul său mecanism de acţiune pare a fi

blocarea canalelor de sodiu, care este atât dependentă de tensiune, cât şi de utilizare. De asemenea, inhibă canalul de calciu cu prag înalt, posibil prin inhibarea canalelor presinaptice de calciu de tip N şi, de asemenea, blochează eliberarea de glutamat.18,19 Lamotrigina este metabolizată predominant prin glucuronidare. Principalii metaboliţi urinari inactivi izolaţi sunt 2-N-glucuronidul (76%) şi 5-N-glucuronidul (10%), deoarece inelul aromatic este oarecum dezactivat de prezenţa atomilor de clor spre formarea oxidului de arenă.56 Administrarea concomitentă de lamotrigină cu valproat creşte totuşi mult incidenţa prezenţei sale idiocratice56 reacţionabile. VPA, un inhibitor al UDP-glucuronil transferazei, concentraţia intermediarului reactiv aren oxid poate fi crescută din cauza capacităţii reduse a UDP-glucuronil transferazei de a metaboliza lamotrigina prin căile normale de glucuronidare.

TOPIRAMAT (TOPAMAX)

TPM este o monozaharidă substituită cu sulfamat, un derivat al zahărului D-fructoză care apare în mod natural, care prezintă acţiuni AED largi şi puternice atât la receptorii de glutamat, cât şi de GABA. Astfel, poate fi transportat activ în creier de către transportorul D-glucoză. (Reamintim că D-fructoza şi D-glucoza au stereochimie identică la mulţi dintre centrii lor chirali.) Doar aproximativ 20% din medicament este eliminat prin metabolismul hepatic (CYP2C19), medicamentul rămas este excretat nemodificat de către rinichi.57 Esterul sulfamat este hidrolizat de către alcoolul sulfatazei corespunzătoare acidului carboxilic primar corespunzător. Chiar dacă nu există rapoarte de interacţiuni semnificative între TPM şi alte AED, se spune că TPM are o activitate inhibitoare slabă a anhidrazei carbonice din cauza prezenţei fragmentului sulfamat. Astfel, trebuie evitată utilizarea concomitentă a TPM cu alţi inhibitori de anhidrază carbonică.57 Mecanismul exact de acţiune este încă necunoscut, dar TPM pare să blocheze eliberarea glutamatului, antagonizează receptorii acidului kainic glutamat/AMPA şi creşte transmiterea GABAergică prin legarea la un site distinct de BZD sau barbiturice de pe complexul receptor GABAA.

ZONISAMIDA (ZONEGRAN, EXCEGRAN)

Zonisamida, un anticonvulsivant de tip sulfonamidă a fost recent aprobat pentru terapia adjuvantă în tratamentul convulsiilor parţiale la adulţii cu epilepsie.43 Zonisamida este metabolizată în primul rând prin scindarea inelului reductiv al inelului 1,2-benzizoxazol la 2-sulfamoil-acetil-fenol.11. Această biotransformare este efectuată în principal de bacteriile intestinale, mai degrabă decât de aldehida oxidaza citosolică de la mamifere sugerată mai devreme.58 Din nou, din cauza prezenţei unei părţi sulfonamidice în molecula de zonisamidă, trebuie acordată precauţie pacienţilor care au antecedente de reacţii de hipersensibilitate la medicamentele sulfonamide şi trebuie evitată utilizarea concomitentă a inhibitorilor de carbon anhidrază59.

LEVETIRACETAM (KEPPRA)

LEV este un analog al agentului nootrop, piracetam. Doar izomerul S prezentat în Figura 14.11 are activitate anticonvulsivă. Spre deosebire de piracetam, LEV nu are nicio afinitate

pentru receptorul AMPA, prin urmare, nu are activitate nootropică pentru tratamentul bolii Alzheimer. De asemenea, LEV nu are afinitate pentru receptorii GABA, receptorii BZD, diferiţii receptori legaţi de aminoacizi excitatori sau canalele ionice dependente de voltaj.43,60 Din acest motiv, mecanismul său de acţiune anticonvulsivă rămâne neclar, dar pare să-şi exercite acţiunea antiepileptică prin modularea cainitei/AMPA indusă de cainită/AMPA, determinând astfel membrana excitatoare a curentului indus de cainită/AMPA, mai mult membrana de excitaţie, determinând astfel conductanţa sinaptică a curentului60. Activitatea anticonvulsivă a acestui medicament pare să fie mediată de molecula părinte, mai degrabă decât de metabolitul său inactiv, acidul (S)-a-etil-2-oxo-1-pirolidinacetic (adică, prin hidroliza grupului amidic).61 La fel ca gabapentina, LEV are puţine interacţiuni medicamentoase cu alte FAE, astfel încât poate fi utilizat în combinaţie pentru tratarea epilepsului refractar.

Anticonvulsivantele acţionează asupra unei ţinte moleculare selective

TIAGABINĂ (GABITRIL)

O privire asupra structurii tiagabinei (Fig. 14.12) sugerează un inhibitor de captare. Se pare că blochează recaptarea GABA ca mod major al activităţii sale anticonvulsivante. Utilizarea sa este împotriva convulsiilor parţiale. Inhibitorii transportorului GABA-1 (inhibitori GAT-1) măresc concentraţia extracelulară de GABA în hipocamp, striat şi cortex, prelungind astfel acţiunea inhibitoare a GABA eliberat sinaptic. Acidul nipecotic este un inhibitor puternic al recaptării GABA în membranele sinaptozomale, neuroni şi celulele gliale. Cu toate acestea, acidul nipecotic nu reuşeşte să traverseze bariera hemato-encefalică în urma administrării sistemice din cauza gradului său ridicat de ionizare. Tiagabina, comercializată ca un singur enantiomer R(-), un inhibitor puternic GAT-1 înrudit structural cu acidul nipecotic, are o capacitate îmbunătăţită de a traversa bariera hemato-encefalică şi a primit recent aprobarea Food and Drug Administration (FDA) ca DEA. inelul tiofen) sau eliminat ca glucuronid al moleculei părinte.

Peste 90% din tiagabină este metabolizată de izoenzimele CYP3A4.62 Locul primar al atacului metabolic este oxidarea inelelor de tiofen care duce la 5-oxo-tiagabină care nu are activitate anticonvulsivă şi glucuronidarea prin funcţia carboxilică. Astfel, concentraţiile plasmatice ale tiagabinei ar fi afectate în mare măsură de orice compus care induce sau inhibă CYP3A4.

ETOSUXIMIDĂ (ZARONTIN) ŞI METUSUXIMIDĂ (CELONTIN)

Etosuximida este considerat anticonvulsivantul prototip necesar pentru tratarea pacienţilor cu convulsii de absenţă.6,19,25 Etosuximida şi metabolitul activ N-dealchilat al metsuximidei (Fig. 14.12) funcţionează prin blocarea canalelor de calciu de tip T cu prag scăzut, reducând astfel absenţa neuronului hiperexcitabil asociată cu hiperexcitabilitatea specifică a canalelor de calciu. sechestru.20

VIGABATRIN (SABRIL)

Vigabatrin, un analog 4-vinil al GABA, își produce acțiunea farmacologică prin blocarea ireversibilă a catabolismului GABA catalizat de GABA-T, așa cum sa discutat mai devreme. Este comercializat în Europa și Canada ca tratament adjuvant al pacienților cu convulsii parțiale, dar încă nu a obținut aprobarea FDA în Statele Unite, chiar și după studii clinice extinse.56 Principala preocupare a acestui medicament este capacitatea sa de a provoca un defect reversibil al câmpului vizual asociat cu funcția retinei în ochi.63

BENZODIAZEPINE

Pentru detalii despre chimia și SAR-urile BZD-urilor, consultați discuția despre medicamentele anxiolitice sedative-hipnotice. Printre medicamentele actuale utile clinic, caracteristicile structurale asociate cu activitatea anticonvulsivante sunt identice cu cele asociate cu activitatea anxiolitică sedativ-hipnotică.

Clonazepam (Klonopin)

Clonazepamul este util în crizele de absență și în crizele mioclonice. Toleranța la efectul anticonvulsivant al clonazepamului s-a dezvoltat adesea destul de repede și este o problemă comună cu BZD. Metabolizarea implică hidroxilarea poziției C-3, urmată de glucuronidare și reducerea grupării nitro, urmată de acetilare.

Diazepam (Valium, Diastat)

Diazepamul se administrează oral (Valium) sau rectal (Diastat) ca tratament adjuvant la pacienții cu status epileptic tonic-clonic generalizat (adică, o criză acută și potențial fatală) sau la pacienții cu epilepsie refractară în asociere cu alte FAE. Pentru detalii despre diazepam (Valium), a se vedea discuția sa sub anxiolitice și agenți sedative-hipnotici.

O DEZVOLTAREA VIITORĂ A

ANTIEPILEPTICE

După cum sa spus mai devreme, chiar și cu introducerea recentă a DEA mai noi, mai mult de o treime dintre pacienții nou diagnosticați cu epilepsie au încă nevoie de un DEA eficient pentru a-și controla crizele.3,11,20 În plus, toate DEA actuale funcționează doar ca profilaxie împotriva simptomelor epilepsiei, ele nu previn progresia bolii în refractară. Direcțiile viitoare în dezvoltarea DEA trebuie să provină fie dintr-o mai bună înțelegere a epileptogenezei, în special a mecanismelor genetice care stau la baza progresiei bolii sau dezvoltarea rezistenței după farmacoterapie prelungită,3 fie dintr-o strategie de proiectare inovatoare care produce noi DEA cu mecanisme unice de acțiune.11 Câțiva dintre acești agenți trec în prezent în diferite faze ale studiilor clinice. Cititorii trebuie să consulte recenziile recente pentru mai multe detalii despre acești agenți.64-66

Furnizaţi un motiv biochimic pentru care pregabalinul are o biodisponibilitate mai bună decât gabapentina.

Explicaţi din punct de vedere chimic/biochimic de ce 2-fluoro-VPA, un analog sintetic al VPA în prezent în studii clinice, poate să nu aibă efecte secundare hepatotoxice/teratogene similare cu VPA.

Furnizaţi o raţiune biochimică pentru care valrocemida, un analog VPA, nu are activitate inhibitoare a epoxid hidrolazei şi teratogenitate a VPA la concentraţii relevante clinic.

Explicaţi de ce administrarea concomitentă de valproat cu fenitoină va creşte toxicităţile sale idiosincratice. Identificaţi cel puţin doi metaboliţi reactivi posibili ai fenitoinei care ar putea fi responsabili pentru această observaţie.

Explicaţi de ce există sensibilităţi încrucişate între fenitoină, fenobarbital, fosfenitoină şi primidonă.

Care va fi profilul metabolic aşteptat al CBZ dacă se iau concomitent un inhibitor specific al CYP3A4, cum ar fi ketoconazolul, un medicament antifungic sau flavonele prezente în grapefruit?

Explicaţi de ce lamotrigina este eliminată mai rapid la pacienţii care au luat CBZ sau fenitoină.

Oferiţi o posibilă justificare pentru ce inductorii CYP3A4 pot creşte clearance-ul FBM, totuşi inhibitorii CYP3A4 au un efect redus sau deloc asupra profilului său farmacocinetic.

Explicaţi de ce poate fi necesară o anumită ajustare a dozei de VPA dacă FBM este adăugat la un regim de VPA.

REFERINȚE

McAfee, AT, Chilcott, KE, Johannes, CB, et al.: Epilepsia 48:1075-1082, 2007.

Tan, NCK, Mulley, JC şi Berkovic, SF: Epilepsia 45:1429-1442, 2004.

Steinlein, OK: Nat. Pr. Neurosci. 5:400-408, 2004.

Pheops, SJ, Wheless, JW şi Aldredge, BK: Tulburări convulsive. În Helms, RA, Quan, DJ, Herfindal, ET, şi colab. (eds.). Manual de terapie - Managementul medicamentelor şi bolilor, ed. a 8-a. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp. 1608-1645.

Theodore, WH, Spencer, SS, Wiebe, S., şi colab.: Epilepsia 47:1700-1722, 2006.

Galuser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., et al.: Epilepsia 47:1094-1120, 2006.

Avanzini, G.: Epilepsia 47:1285-1287, 2006.

Oby, E. şi Janigro, D.: Epilepsia 47:1761-1774, 2006.

Lindhout, D.: Neurology 42 (Suppl. 5):43-46, 1992.

Patsalos, PN şi Perucca, E.: Lancet Neurol. 2:347-356, 2003.

Dichter, MA: Epilepsia 48(Suppl. 1):26-30, 2007.

Van Donselaar, CA şi Stroink, H.: Epilepsia 47 (Suppl. 1):9-13,

2006.

Browne, TR şi Holmes, GL: N. Engl. J. Med. 344:1145-1151, 2001.

Comisia de Clasificare şi Terminologie a Ligii Internaţionale Împotriva Epilepsiei. Epilepsia 22:489-501, 1981.

Comisia de Clasificare şi Terminologie a Ligii Internaţionale Împotriva Epilepsiei. Epilepsia 30:389-399, 1989.

Engel, Jr.: J. Epilepsia 47:1558-1568, 2006.

Jensen, TS: Eur. J. Pain 6 (Suppl. A): 61-68, 2002.

Czapinski, P., Blaszczyk, B. şi Czuczwar, S.: J. Curr. Top. Med. Chim. 5:3-14, 2005.

Rho, JM şi Sankar, R.: Epilepsia 40:1471-1483, 1999.

Errington, AC, Stohr, T. şi Lees G.: Curr. Top. Med. Chim. 5:15-30, 2005.

Unverferth, K., Engel, J., Hofgen, N., şi colab.: J. Med. Chim. 41:63-73,

1998.

DeLorenzo, RJ, Sun, DA şi Deshpande, LS: Pharmacol. Acolo. 105:229-266, 2005.

Cunningham, MO, Woodhall, GL, Thompson, SE, et al.: Eur. J. Neurosci. 20:1566-1576, 2004.

Taylor, CP, Angelotti, T. şi Fauman, E.: Epilepsy Res. 73:137-150, 2007.

Gomora, JC, Daud, AN, Weiergraber, M., şi colab.: Mol. Pharmacol. 60:1121-1132, 2001.

Madeja, M., Margineanu, DG, Gorji, A., et al.: Neuropharmacology 45:661-671, 2003.

De Smedt, T., Raedt, R., Vonck, K., şi colab.: CNS Drugs Rev. 13:43-56, 2007.

Foster, AC şi Kemp, JA: Curr. Opinează. Pharmacol. 6:7-17, 2006.

Costa, E.: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 38:321-350, 1998.

Johannessen, CU: Neurochem. Internat. 37:103-110, 2000.

Silverman, RB, Andruszkiewicz, R., Nanavati, SM, şi colab.: J. Med. Chim. 34:2295-2198, 1991.

Petroff, QAC, Hyder, F., Rothman, DL, şi colab.: Epilepsia 41:675-680, 2000.

Jung, MJ, Lippert, B., Metcalf, BW, şi colab.: J. Neurochem. 29:797-802, 1977.

Schousboe, A., Sarup, A., Larsson, OM, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 68:1557-1563, 2004.

Chebib, M. şi Johnston, GAR: J. Med. Chim. 43:1427-1447, 2000.

Ozawa, S., Kamiya, H. şi Tsuzuki, K.: Progress Neurobiol. 54:581-618, 1998.

Nakanishi, S.: Sciences 258:597-603, 1992.

Albensi, BC, Igoechi, C., Janigro, D., et al.: Am. J. Alzheimer Dis. Alte Demen. 19:269-274, 2004.

Jurima-Romet, M., Abbott, FS, Tang, W., şi colab.: Toxicology 112:69-85, 1996.

Neuman, MG, Shear, NH, Jacobson-Brown, PM, şi colab.: Clin. Biochim. 34:211-218, 2001.

Tang, W., Borel, AG, Fujimiya, T., şi colab.: Chem. Res. Toxicol. 8:671-682, 1995.

Spiegelstein, O., Yagen, B. şi Bialer, M.: Epilepsia 40:545-552,

1999.

Bialer, M., Johannessen, SI, Kupferberg, HJ, şi colab.: Epilepsy Research 51:31-71, 2002.

Browne, TR şi LeDuc, B.: Fenitoina-Chimie şi biotransformare. În Levy, RH, Mattson, RH şi Meldrum, BS (eds.). Medicamente antiepleptice, ed. a 4-a. New York, Raven Oress, Ltd., 1995,

p. 283-300.

Yasumori, T., Chen, LS, Li, QH, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 57:1297-1303, 1999.

Buehler, BA, Delimont, D., van Waes, M., et al.: New Engl. J. Med. 322:1567-1572, 1990.

Hartsfield, JK, Benford, SA şi Hilbelink, DR: Biochem. Mol. Med. 56:144-151, 1995.

Leeder, JS: Epilepsia 39(Suppl. 7):S8-S16, 1998.

Ferranti, V., Chabenat, C., Menager, S., şi colab.: J. Chromatography B. 718:199-204, 1998.

Benes, J., Parada, A., Figueiredo, AA, şi colab.: J. Med. Chim. 42:2582-2587, 1999.

Taylor, CP, Gee, NS, Su, TZ şi colab.: Epilepsy Res. 29:233-249, 1998.

Dieckhaus, CM, Thompson, CD, Roller, SG şi colab.: Chem. Biol. Interacţionează. 142:99-117, 2002.

Dieckhaus, CM, Santos, WL, Sofia, RD, et al.: Chem. Res. Toxicol. 14:958-964, 2001.

Hovinga, CA: Expert Opin. Investig. Drugs, 11:1387-1406, 2002.

Wagner, ML, Graves, NM, Leppik, IE, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 56:494-502, 1994.

Walker, MC şi Patsalos, PN: Pharmac. Acolo. 67:351-384, 1995.

Mimrod, D., Specchio, LM, Britzi, M., şi colab.: Epilepsia 46:1046-1054, 2005.

Kitamura, S., Sugihara, K., Kuwasako, M., şi colab.: J. Pharm. Pharmacol. 49:253-256, 1997.

Fukushima, K. şi Seino, M.: Epilepsia 47:1860-1864, 2006.

Carunchio, I., Pieri, M., Ciotti, MT, et al.: Epilesia 48:654-662,

2007.

Patsalos, PN, Ghattaura, S., Ratnaraj, N., şi colab.: Epilesia 47:1818-1821, 2006.

Ingwersen, SH, Pedersen, PC, Groes, L., şi colab.: Eur. J. Pharm. Sci. 11:247-254, 2000.

Banin, E., Shalev, RS, Obolensky, A., şi colab.: Arch. Oftalmol. 121:811-816, 2003.

Schmidt, B.: Amer. Soc. Exp. Neurotherapeutics 4:62-69, 2007.

Loscher, W. şi Schmidt, D.: Epilepsy Res. 69:183-272, 2006.

Malawska, B.: Curr. Top. Med. Chim. 5:69-85, 2005.

LECTURĂ SELECTATĂ

Castilla-Guerra, L., Fernandez-Moreno, M. del C., Lopez-Chozas, JM, et al.: Electrolytes Disturbances and Seizures. Epilepsia 47:1990-1998, 2006.

Gidal, BE şi Garnett, WR: Epilepsie. În DiPiro, JT, Talbert, RL, Yee, GC, şi colab. (eds.). Farmacoterapia — O abordare patofiziologică, ed. a 6-a. New York, NY, McGraw-Hill, 2005, pp. 1023-1048.

Johannessen, CU şi Johannessen, SI: Valroate: trecut, prezent şi viitor. CNS Drug Rev. 9:199-216, 2003.

Kaneko, S., Okada, M., Iwasa, H., et al.: Genetica epilepsiei: starea curentă şi perspective. Neurosci. Res. 44:11-30, 2002.

Kwan, P., Sills, GJ şi Brodie, MJ: Mecanismele de acţiune ale medicamentelor antiepileptice utilizate în mod obişnuit. Pharmacol. Acolo. 90:21-34, 2001.

Patsalos, PN şi Perucca, E.: Interacţiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic în epilepsie: interacţiuni între medicamentele antiepileptice şi alte medicamente. Lancet Neurol. 2:473-481, 2003.

Trevor, AJ şi Way, WL: Medicamente sedative-hipnotice. În Katzung,

BG (ed.). Farmacologie de bază şi clinică, ed. a 9-a. New York, NY, McGraw-Hill, 2004, pp. 351-366.

CAPITOLUL 15

Stimulante ale sistemului nervos central

JOAN M. BEALE, JR.

Acest capitol discută o gamă largă de agenţi care stimulează sistemul nervos central (SNC). Analepticele sunt în mod clasic un grup de agenţi cu o gamă limitată de utilizare din cauza naturii generale a efectelor lor. Metilxantinele au proprietăţi stimulatoare puternice, în principal corticale la doze mici, dar cu efecte mai generale pe măsură ce doza este crescută. Agenţii simpatomimetici centrali amfetamina şi rudele apropiate au proprietăţi de alertă şi antidepresive, dar sunt utilizaţi medical mai des ca anorexienţi. Medicamentele antidepresive sunt utilizate cel mai frecvent în tulburările depresive şi pot fi grupate în linii mari în inhibitori de monoaminooxidază (IMAO), inhibitori ai recaptării monoaminelor şi agenţi care acţionează asupra autoreceptorilor. Un grup mic de droguri cu acţiune diferită, care include mai multe halucinogene, cocaină şi canabinoizi, încheie capitolul.

O ANALEPTICĂ

Analepticele tradiţionale sunt un grup de stimulente SNC puternice şi relativ neselective. Doza convulsivă se află în apropierea dozei lor analeptice. Ele pot fi ilustrate prin picrotoxinină şi pentilenetrazol. Ambele sunt învechite ca medicamente, dar rămân instrumente valoroase de cercetare pentru a determina modul în care acţionează medicamentele. Agenţii mai noi, modafinilul şi doxapramul, sunt mai selectivi şi sunt utilizaţi în narcolepsie şi ca stimulenţi respiratori.

Picrotoxina

Picrotoxinina, ingredientul activ al picrotoxinei, are următoarea structură:

Conform Jarboe şi colab.1, fragmentul hidroxilactonil este obligatoriu pentru activitate, asistând gruparea 2-propenil. Picrotoxinina îşi exercită efectele interferând cu efectele inhibitoare ale acidului y-aminobutiric (GABA) la nivelul canalului de clorură al receptorului GABAA. Medicamentul este învechit din punct de vedere medical. Din punct de vedere farmacologic, a fost util în determinarea mecanismelor de acţiune a sedativehipnoticelor şi anticonvulsivantelor. Butirolactonele se leagă de situsul picrotoxininei.

Pentilenettrazol

Pentilenetetrazolul, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepină, 1,5-pentametilentetrazol (Metrazol), a fost utilizat împreună cu electroencefalograful pentru a ajuta la localizarea focarelor epileptice. Este folosit ca instrument de laborator pentru determinarea potenţialelor medicamente anticonvulsivante la animalele de experiment. Medicamentul acţionează ca un convulsivant interferând cu conductanţa clorurii.2 Se leagă de un loc alosteric al receptorului GABAA şi acţionează ca un modulator negativ. În general, pare să împărtăşească efecte similare asupra conductanţei clorurii cu alte câteva medicamente convulsive, inclusiv picrotoxinina.

Modafinil

Modafinilul (Provigil) are proprietăţi generale de stimulare a stării de veghe similare cu cele ale simpatomimeticelor centrale. Este considerat un stimulent atipic al receptorilor de 1-norepinefrină (NE) şi este utilizat pentru a trata somnolenţa în timpul zilei la pacienţii cu narcolepsie. Se pare că reacţiile adverse la doze terapeutice nu sunt severe şi pot include nervozitate, anxietate şi insomnie. Modafinilul este utilizat prin administrare orală.

Clorhidrat de doxapram

Doxapram, hidrat de clorhidrat de 1-etil-4-(2-morfolinoetil)-3,3-difenil-2-pirolidinonă (Dopram), are un mecanism molecular de acţiune obscur. În general, stimulează respiraţia prin acţiune asupra chemoreceptorilor carotidieni periferici. Este utilizat ca stimulent respirator postanestezic, după supradozaj cu medicamente deprimante ale SNC, în bolile

pulmonare obstructive cronice şi în apnee. Dopram se administrează exclusiv prin injecţie intravenoasă. Datorită conţinutului de alcool benzilic al formulării injectabile, Dopram nu trebuie administrat niciodată nou-născuţilor.

TABELUL 15.1 Structurile chimice ale alcaloizilor xantinici

O METILXANTINE

Metilxantinele care apar în mod natural sunt cofeina, teofilina şi teobromina. Vezi Tabelul 15.1 pentru structurile şi apariţia lor şi Tabelul 15.2 pentru potenţele lor relative.

Cofeina este un stimulent al SNC utilizat pe scară largă. Teofilina are o anumită utilizare medicală ca stimulent al SNC, dar proprietăţile sale stimulatoare ale SNC sunt întâlnite mai des ca efecte secundare uneori severe şi potenţial ameninţătoare de viaţă ale utilizării sale în terapia astmului bronşic. Teobromina are o activitate foarte mică pe SNC (probabil din cauza proprietăţilor fizico-chimice slabe de distribuţie la SNC).

Cofeina este adesea folosită aşa cum apare în cafeaua preparată, ceaiul preparat şi băuturile de cola. La majoritatea subiecţilor, o doză de 85 până la 250 mg de cofeină acţionează ca un stimulent cortical şi facilitează gândirea clară şi starea de veghe, promovează capacitatea de a se concentra asupra sarcinii în cauză şi reduce oboseala. Pe măsură ce doza este crescută, efectele secundare care indică o stimulare excesivă (de exemplu, neliniște, anxietate, nervozitate, tremor) devin mai accentuate. (Pot fi prezente în grade diferite la doze mai mici.) Odată cu creşteri suplimentare ale dozelor, pot apărea convulsii. O revizuire a acţiunilor cofeinei în creier, cu referire specială la factorii care contribuie la utilizarea pe scară largă a acesteia, pare a fi definitivă.3

Efectele SNC ale teofilinei la doze mici au fost puţin studiate. La doze mari, tendinţa de a produce convulsii este mai mare pentru teofilină decât pentru cofeină. Pe lângă faptul că sunt stimulente corticale, teofilina şi cofeina sunt stimulente medulare şi ambele sunt folosite ca atare. Cofeina poate fi utilizată în tratarea otrăvirii cu medicamente depresive ale SNC, deşi nu este un medicament preferat.

Utilizarea importantă a teofilinei şi a preparatelor sale în astmul bronşic este discutată în altă parte. De asemenea, se spune că cofeina are proprietăți bronhodilatatoare valoroase în astm. În cele din urmă, din cauza efectelor vasoconstrictoare centrale, cofeina are valoare în tratarea migrenei şi a durerilor de cap tensionale şi poate avea proprietăți analgezice reale în ultima utilizare.

Efectele de stimulare a SNC ale metilxantinelor au fost odată atribuite capacităţii lor de inhibare a fosfodiesterazei. Această acţiune este probabil irelevantă la dozele terapeutice. Dovezile indică faptul că acţiunea generală a stimulentelor SNC

(R, R' şi R" = H)

Este legată mai mult de capacitatea acestor compuşi de a antagoniza adenozina la receptorii A1 şi A2A.3-6 Toate rolurile acestor receptori sunt încă în studiu. Subtipurile receptorilor de adenozină şi farmacologia lor au fost revizuite.3,7-9 Problemele cu compuşii prezenţi, cum ar fi cofeina şi teofilina, sunt lipsa selectivităţii receptorilor şi natura omniprezentă a diferitelor subtipuri de receptor.

Cofeina şi teofilina au proprietăţi chimice importante din punct de vedere farmaceutic. Ambele sunt baze slabe de Br0nsted-Lowry. Valorile pKa raportate sunt 0,8 şi 0,6 pentru cofeină şi 0,7 pentru teofilină. Aceste valori reprezintă bazicitatea azotului imino la poziţia 9. Ca acizi, cofeina are un pKa peste 14, iar teofilina, un pKa de 8,8. În teofilină, un proton poate fi donat din poziţia 7 (adică poate acţiona ca un acid Brpnsted). Cofeina nu poate dona un proton din poziţia 7 şi nu acţionează ca un acid Br0nsted la valori ale pH-ului mai mici de 14. Cofeina are situsuri electrofile în poziţiile 1, 3 şi 7. În plus faţă de situsul acid Br0nsted de la 7, teofilina are situsuri electrofile la 1 şi 3. În termeni de condensare, ambii compuşi sunt doar electrofili, dar doar electrofili. este un donator de protoni în majoritatea sistemelor farmaceutice.

Deşi ambii compuşi sunt destul de solubili în apă fierbinte (de exemplu, cofeină 1:6 la 80°C), niciunul nu este foarte solubil în apă la temperatura camerei (cofeină aproximativ 1:40, teofilină aproximativ 1:120). În consecinţă, sunt disponibile diferite amestecuri sau complexe concepute pentru a creşte solubilitatea (de exemplu, cofeină citrată, cofeină şi benzoat de sodiu, compus teofilineetilendiamină [aminofilină]).

Cofeina din sânge nu este foarte legată de proteine; teofilina este legată în proporţie de 50%. Pot fi implicate diferenţe în substituentul din poziţia 7. În plus, cofeina este mai lipofilă decât teofilina şi se presupune că atinge concentraţii mai mari în creier. Timpul de înjumătăţire al cofeinei este de 5 până la 8 ore, iar cel al teofilinei, de aproximativ 3,5 ore. Aproximativ 1% din fiecare compus este excretat neschimbat. Compuşii sunt metabolizaţi în ficat. Metabolitul major al cofeinei este acidul 1-metiluric, iar cel al teofilinei, acidul 1,3-dimetiluric.10 Niciun compus nu este metabolizat în acid uric şi nu sunt contraindicaţi în gută.

O AGENŢI SIMPATOMIMETICI CENTRALI (STIMULANŢI PSIHOMOTORII)

Agenţii simpatomimetici, ale căror efecte se manifestă în principal la periferie, sunt discutaţi în capitolul 16. Câteva modificări structurale simple ale acestor agenţi periferici produc

compuşi care sunt mai rezistenţi la metabolism, mai nepolari şi mai capabili să traverseze bariera hemato-encefalică. Aceste efecte cresc raportul dintre activitatea centrală şi cea periferică, iar agenţii sunt desemnaţi, oarecum arbitrar, ca agenţi simpatomimetici centrali.

Pe lângă efectele stimulatoare ale SNC, manifestate ca excitare şi stare de veghe crescută, multe simpaticomimetice centrale exercită un efect anorexiant. Acţiunea simpatomimetică centrală (noradrenergică) stă adesea la baza acestor efecte. Alte efecte centrale, în special efectele dopaminergice şi serotoninergice, pot fi operative, totuşi.11 La unii agenţi, raportul dintre excitaţie şi starea de veghe crescută faţă de efectele anorexiante este scăzut, iar agenţii sunt comercializaţi ca anorexienţi. Structurile reprezentative ale acestui grup de compuşi sunt prezentate în Tabelul 15.3. Structurile anorexiantelor phendimetrazină şi sibutramină şi agenţilor de alertă metilfenidat şi pemolină, utili în tulburările de deficienţă de atenţie, sunt prezentate în text.

Caracteristicile structurale pentru mulţi dintre agenţi pot fi vizualizate cu uşurinţă, având în vedere că în structura lor, ei conţin o porţiune -fenetilamină, iar această grupare poate da o anumită selectivitate pentru sistemele noradrenergice presinaptice sau postsinaptice. ^-Fenetilamina, administrată periferic, nu are activitate centrală. Inactivarea metabolică facilă de către monoaminoxidazele (MAO) este considerată responsabilă. Ramificarea cu grupări alchil inferior pe atomul de carbon adiacent (a) azotului amino măreşte activitatea SNC mai degrabă decât activitatea periferică (de exemplu, amfetamina, probabil prin întârzierea metabolismului). Ramificarea generează un centru chiral. Izomerul dextro(S) al amfetaminei este de până la 10 ori mai puternic decât izomerul levo(R) pentru activitatea de alertă şi de aproximativ două ori mai activ decât un agent psihotomimetic. Hidroxilarea inelului sau hidroxilarea carbonului)B (la azot) scade activitatea, în mare parte prin scăderea capacităţii de a traversa bariera hematoencefalică. De exemplu, fenilpropanolamina, cu un ^-hidroxil (OH), are aproximativ 1/100 din capacitatea de a traversa bariera hematoencefalică a congenerului său deoxi, amfetamina.

Halogenarea (F, Cl, Br) a inelului aromatic scade activitatea simpatomimetică. Alte activităţi pot creşte. p-Cloramfetamina are activitate serotoninergică centrală puternică (şi este o neurotoxină, care distruge neuronii serotoninergici la animalele de experiment).12,13

Substituţia metoxil sau metilendioxi pe inel tinde să producă agenţi psihotomimetici, sugerând tropism pentru receptorii dopaminergici (D2).

N-metilarea creşte activitatea (de exemplu, comparaţi metamfetamina cu dextroamfetamina). di-N-metilare de-

TABELUL 15.3 Structurile simpatomimeticelor cu activitate stimulantă centrală semnificativă

activitatea cutelor. Substituenţii mono-N mai mari decât metilul scad proprietăţile excitatoare, dar mulţi compuşi păstrează proprietăţi anorexiante. În consecinţă, unii dintre aceşti agenţi sunt utilizaţi ca anorexienţi, cu un potenţial de abuz mai mic decât amfetamina.

Poate exista o anumită abatere de la structura jB-fenetilamină de bază atunci când compușii acționează prin mecanisme noradrenergice indirecte. O structură asemănătoare/3-fenetilaminei, totuși, poate fi vizualizată în astfel de compuși.

Potențialul de abuz al celor mai euforizante și stimulatoare a amfetaminelor și a medicamentelor asemănătoare amfetaminelor este bine documentat. Ele produc o dependență extrem de distructivă. Aparent, atât un „high" euforic (posibil legat de efectele asupra receptorilor hedonisti D2), cât și o depresie posteuforică (în special în rândul medicamentelor care epuizează aminele) contribuie la utilizarea compulsivă a acestor agenți. Abuzul de aceste droguri (în special metamfetamină) în ultimii ani a atins proporții dezastruoase.

Indicațiile medicale recunoscute pentru dextroamfetamina și unii congeneri foarte apropiați includ narcolepsia, boala Parkinson, tulburările cu deficit de atenție și, deși nu sunt agenții preferați pentru obezitate, suprimarea apetitului. În unele afecțiuni, precum boala Parkinson, pentru care principala sa utilizare este reducerea rigidității, efectele antidepresive ale dextroamfetaminei pot fi benefice. Se pare că este, de asemenea, un antidepresiv eficient în afecțiunile maligne terminale. În aproape toate cazurile de depresie, și în special în tulburările depresive majore de tip unipolar, totuși, dextroamfetamina a fost mult timp înlocuită de alți agenți, în special IMAO și antidepresivele care inhibă recaptarea monoaminelor.

Compușii și metaboliții lor pot avea acțiuni complexe, multiple. Într-un sens fundamental, baza structurală pentru acțiune este destul de simplă. Compușii și metaboliții lor seamănă cu NE și pot participa la diferitele procese neuronale și postsinaptice care implică NE, cum ar fi sinteza, eliberarea, recaptarea și activarea receptorilor presinaptici și postsinaptici. De asemenea, deoarece dopamina (DA) și, într-o măsură mai mică, serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) au o asemănare structurală cu NE, procesele din sistemele activate cu DA și 5-HT pot fi afectate. Pentru a ilustra complexitatea potențială, activările receptorilor care pot fi asociate doar cu un singur parametru, reducerea aportului alimentar, ar fi „1, /31, ^2, 5-HTib, 5-HT2A, 5-HT2C, Di și D2.

PRODUSE

Sulfat de amfetamină

Amfetamina, (±)-1-fenil-2-aminopropan (Benzedrina), deoarece amestecul racemic are o proporție mai mare de efecte cardiovasculare decât izomerul dextro. Pentru majoritatea utilizărilor medicale, se preferă izomerul dextrogiro.

Sulfat de dextroamfetamină și fosfat de dextroamfetamină

Dextroamfetamina, (+)-(S)-metilfenetilamina, formează săruri cu acidul sulfuric (Dexedrine) şi cu acizii fosforici. Fosfatul este sarea mai solubilă în apă şi este de preferat dacă este necesară administrarea parenterală. Izomerul dextrogiro are configuraţia (S) şi mai puţine efecte cardiovasculare decât izomerul levogitor (R). În plus, poate fi de până la 10 ori mai puternic decât izomerul (R) ca un agent de alertă şi de aproximativ de două ori mai puternic ca un agent psihotomimetic. Deşi este un agent psihotomimetic mai puternic decât izomerul (R), are un raport mai bun între efectele de alertă şi psihotomimetice.

Modul major de acţiune al dextroamfetaminei este eliberarea de NE din rezervorul mobil al terminalului nervos. Alte mecanisme, cum ar fi inhibarea absorbţiei, pot avea o contribuţie mică la efectele generale. Acţiunile de alertare se referă la creşterea NE disponibilă pentru a interacţiona cu receptorii postsinaptici («1). Activarea receptorului central jB a fost considerată în mod clasic baza pentru majoritatea efectului anorexiant.

Efectele psihotomimetice sunt legate de eliberarea DA şi activarea receptorilor postsinaptici. Ar fi implicaţi receptorii D2 şi mezolimbici D3. Efectele asupra sistemelor 5-HT au fost, de asemenea, legate de unele efecte comportamentale ale dextroamfetaminei. Efectele prin receptorii 5-HT ar include receptorii 5-HT1A şi, teoretic, toţi receptorii suplimentari prin 5-HT7.

Dextroamfetamina este o amină puternic bazică, cu valori de la 9,77 la 9,94 raportate. Absorbţia din tractul gastrointestinal are loc ca amină liposolubilă. Medicamentul nu se leagă în mod extensiv de proteine. Cantităţi variate de medicament sunt excretate intacte în condiţii obişnuite. Cantitatea este nesemnificativă în condiţii de urină alcalină. În condiţii care produc acidoză sistemică, 60% până la 70% din medicament poate fi excretat nemodificat. Acest fapt poate fi folosit în avantaj în tratarea supradozajului cu medicamente.

Gruparea «-metil întârzie, dar nu termină, metabolismul de către MAO. În majoritatea condiţiilor, cea mai mare parte a dozei de dextroamfetamina este metabolizată prin N-dealchilare la fenilacetonă şi amoniac. Fenilacetona este degradată în continuare la acid benzoic.

La animalele de experiment, aproximativ 5% dintr-o doză se acumulează în creier, în special în cortexul cerebral, talamus şi corpul calos. Este mai întâi ^-hidroxilat şi apoi jB-hidroxilat pentru a produce ^-hidroxinorefedrină, care s-a raportat a fi principalul metabolit activ implicat în eliberarea de NE şi DA.14

Clorhidrat de metamfetamina

Metamfetamina, clorhidrat de (+)-1-fenil-2-metilaminopropan clorhidrat de dezoxiefedrin (Desoxyn), este analogul N-metil al dextroamfetaminei. Are o acţiune centrală mai accentuată şi mai puţin periferică decât dextroamfetamina. Are un potenţial de abuz foarte mare, iar pe cale intravenoasă, sărurile sale sunt cunoscute sub denumirea de „viteză". Problema generală a abuzului prezentată de droguri este un dezastru naţional. Utilizările acceptabile din punct de vedere medicinal ale metamfetaminei sunt analoge cu cele ale dextroamfetaminei.

Răşină schimbătoare de ioni fentermină şi clorhidrat de fentermină

Baza liberă este o, «-dimetilfenetilamină, 1-fenil-2-metilaminopropan. În preparatul de răşină (Ionamin), baza este legată cu o răşină schimbătoare de ioni pentru a produce un produs cu eliberare lentă; clorhidratul (Wilpowr) este o sare solubilă în apă.

Fentermina are un atom de carbon cuaternar cu un metil orientat ca metilul (S)-amfetaminei şi unul metil orientat ca metilul (R)-amfetaminei şi se pare că are proprietăţi farmacologice ale izomerilor (R) şi (S) ai amfetaminei. Compusul este utilizat ca suprimator al poftei de mâncare şi este un agent din Lista IV, indicând un potenţial de abuz mai mic decât dextroamfetamina.

Clorhidrat de benzfetamină

Clorhidratul de benzfetamină, clorhidratul de (+)-A-ben/il-A, ^-dimetilfenetilamină clorhidrat, clorhidratul de (+)-1-fenil-2-(A-metil-A-ben/ilamină)propan (Didrex), este metamfetamina A-ben/il-substituită. Substituentul N mare (benzil) scade proprietăţile excitatoare, în conformitate cu relaţia generală structură-activitate (SAR) pentru grup. Proprietăţile anorexiante sunt păstrate. În mod clasic, medicamentele asemănătoare amfetaminei cu substituenţi mai mari decât A-metil sunt citate ca anorexiante prin agonismul jB central. Nu au fost făcute revendicări pentru selectivitatea între subtipurile de receptori jB în astfel de citate. Compusul împărtăşeşte caracteristicile mecanismului de acţiune cu metilfenidatul. În general, se spune că reduce pofta de mâncare cu mai puţine efecte excitatoare pe SNC decât dextroamfetamina.

Clorhidrat de dietilpropion

Deoarece are doi substituenţi mari (faţă de H sau metil) A-alchil, clorhidratul de dietilpropion, clorhidratul de 1-fenil-2-dietilaminopropan-1-onă (Tenuate, Tepanil), are mai puţine efecte simpatomimetice, cardiovasculare şi stimulatoare ale SNC decât amfetamina. Se pare că este un agent anorexiant care poate fi utilizat pentru tratamentul obezităţii la pacienţii cu hipertensiune arterială şi boli cardiovasculare. Conform generalizării utilizate de mult timp pentru acest grup de medicamente, creşterea dimensiunii A-alchil reduce

efectele centrale a1 şi creşte efectele jB, chiar dacă efectele sunt probabil mediate în principal de eliberarea indirectă de NE.

Clorhidrat de fenfluramină

Clorhidratul de fenfluramină, clorhidratul de (±)A-etil-a-metil-m-(trifluormetil)fenetilamină (Pondimin), este unic în acest grup de medicamente, prin faptul că tinde să producă mai degrabă sedare decât excitare. Se spune că efectele sunt mediate în principal de mecanismele serotoninergice centrale, mai degrabă decât noradrenergice centrale. În doze mari la animalele de experiment, medicamentul este o neurotoxină serotoninică.15 A fost retras de la uz uman după raportări de leziuni ale valvei cardiace şi hipertensiune pulmonară. Din structura sa, caracter mai apolar sau hidrofob decât amfetamina, ar fi de aşteptat tropism pentru neuronii serotoninergici. La fel, structura sugerează un mecanism indirect. Dacă un mecanism indirect ar fi operativ, atunci toţi receptorii postsinaptici 5-HT ar putea fi activaţi. Dovezile din mai multe studii indică faptul că receptorii 5-HT1B şi 5-HT2C sunt cei mai responsabili pentru efectele de saţietate ale 5-HT. 5-HT poate influenţa, de asemenea, tipul de aliment selectat (de exemplu, aportul alimentar cu conţinut scăzut de grăsimi).11 Izomerul (+), dexfenfluramină (Redux), are un tropism mai mare pentru sistemele 5-HT decât amestecul racemic. De asemenea, a fost retras din cauza toxicităţii.

tartrat de fendimetrazină

Compusul optic pur phendimetra/ine tartrat, (25,35)-3,4-dimetil-2-fenilmorfolină-L-(+)-tartrat (Plegine), este considerat un anorexiant eficient, care este mai puţin predispus la abuz decât amfetamina. Stereochimia (+)phendimetra/inei este cea prezentată.16

Sibutramină

Se spune că sibutramina (Meridia) este un inhibitor al captării NE şi 5-HT. Aceste mecanisme se potrivesc cu structura sa. Se pare că este un antidepresiv şi un medicament anorexiant. Acest mecanism implică faptul că activarea tuturor receptorilor presinaptici şi postsinaptici din sistemele NE şi 5-HT este posibilă. Datele nu sunt complet clare, dar studiile până în prezent indică faptul că receptorii implicaţi în principal sunt a1, ^1 şi 5-HT2C.11

Clorhidrat de metilfenidat

Deoarece metilfenidatul (Ritalin) are doi centri asimetrici, există patru izomeri posibili. Treo racematul este compusul comercializat şi este de aproximativ 400 de ori mai puternic decât eritro racematul.17 A fost determinată configuraţia absolută a fiecărui izomeri treo-metilfenidat.18 Având în vedere că structura este destul de complexă (în raport cu amfetaminei), este probabil ca unul dintre cele două componente ale celei mai multe componente ale racematului treio. Dovezile indică faptul că izomerul (+) -(2R,2'R)treo este implicat în principal în efectele comportamentale şi presoare ale racematului.19 Aşa cum este probabil cu mulţi

stimulente psihomotorii centrale, există multiple moduri de acţiune.

Metilfenidatul, probabil în mare parte prin metabolitul său ^-hidroxi, blochează recaptarea NE, acţionează ca un agonist postsinaptic, epuizează aceleaşi rezervoare de NE ca şi reserpina şi are efecte asupra sistemelor dopaminergice, cum ar fi blocarea recaptării DA.

Metilfenidatul este un medicament ester cu proprietăţi farmacocinetice interesante care decurg din structura sa. Valorile pKa sunt 8,5 şi 8,8. Se pare că forma protonată din stomac rezistă hidrolizei esterului. Absorbţia medicamentului intact este foarte bună. După absorbţia din tractul gastrointestinal, totuşi, 80% până la 90% din medicament este hidrolizat rapid la acid ritalinic inactiv.20 (Dimensiunea hidrolizei poate fi de aproximativ cinci ori mai mare decât pentru (+) faţă de (—).21) Alţi 2% până la 5% din racemat este oxidat de microzomii hepatici la amida inactivă. Aproximativ 4% dintr-o doză de racemat ajunge la creier la animalele de experiment şi este ^-hidroxilat pentru a produce presupusul metabolit activ.

Metilfenidatul este un puternic stimulent al SNC. Indicaţiile includ narcolepsia şi tulburarea de deficit de atenţie. Este prezentată structura izomerului (2R,2'R) al amestecului treo racemic.

Pemolina

Pemolina, 2-amino-5-fenil-4(5H)-oxazolona (Cylert), are o structură unică.

Compusul este descris ca având un efect general asupra SNC, precum cel al metilfenidatului. Pemolina necesită totuşi 3 până la 4 săptămâni de administrare pentru a-şi face efectul. O

explicaţie parţială a efectului întârziat poate fi aceea că una dintre acţiunile agentului, aşa cum s-a observat la şobolani, este creşterea ratei de sinteză a DA.

O ANTIDEPRESIVE

Inhibitori de monoaminooxidază

Terapia antidepresivă implică de obicei o terapie îndreptată împotriva tulburărilor depresive majore de tip unipolar şi este centrată pe trei grupe de agenţi chimici: IMAO, inhibitori ai recaptării monoaminelor şi desensibilizanţi şi antagonişti ai autoreceptorilor. Terapia cu electroşoc este o altă opţiune. Cea mai mare rată de vindecare sau remisiune este atinsă cu terapia cu electroşoc. La unii pacienţi, în special cei care

 sunt suicidare, aceasta poate fi terapia preferată. IMAO şi inhibitorii recaptării monoaminei au aproximativ aceeaşi rată de răspuns (60%-70%). În Statele Unite, cel din urmă grup este de obicei ales faţă de IMAO pentru terapia antidepresivă. Un principiu cheie de prescriere este că, dacă un membru al familiei pacientului a fost tratat cu succes cu un medicament antidepresiv, atunci pacientul va răspunde probabil la acelaşi medicament.

O problemă severă asociată cu IMAO, care a fost un factor major în relegarea lor la statutul de medicament de linia a doua este că compuşii iniţiali inhibă MAO hepatice în mod ireversibil, în plus faţă de MAO creier, permiţând astfel aminelor presoare dietetice care în mod normal ar fi inactivate să-şi exercite efectele sistemic. Câteva reacţii hipertensive severe, unele fatale, au urmat ingestia de alimente bogate în amine presoare. S-a sperat că dezvoltarea unor agenţi cum ar fi selegilina, care probabil eliberează MAO hepatic, ar putea rezolva această problemă. Abordarea utilizării selectivităţii MAO a rezolvat problema hipertensiunii, dar compusul nu a fost un antidepresiv (este util în boala Parkinson). O altă abordare care utilizează un IMAO reversibil a produs antidepresive cărora le lipseşte efectul hipertensiv de „brânză". Un alt efect secundar proeminent al IMAO este hipotensiunea ortostatică, despre care se spune că provine dintr-un bloc de NE eliberat la periferie. De fapt, un IMAO, pargilina, a fost utilizat clinic pentru acţiunea sa hipotensivă. În cele din urmă, unii dintre primii compuşi au produs hepatotoxicitate gravă. Compuşii disponibili astăzi sunt mai siguri în această privinţă, dar suferă stigmatizarea asocierii cu compuşii mai vechi.

Istoria dezvoltării IMAO ilustrează rolul serendipităţii. Izoniazida este un agent antitubercular eficient, dar este un compus foarte polar. Pentru a obține o mai bună penetrare în organismul Mycobacterium tuberculosis, a fost proiectat şi sintetizat un compus mai hidrofob, izoniazida substituită cu o grupare izopropil pe azotul bazic (iproniazida). A fost introdus în practica clinică ca agent antitubercular eficient. S-a observat totuşi stimularea SNC şi medicamentul a fost retras. Mai târziu, s-a determinat pe animale experimentale şi experimente in vitro cu un MAO purificat că inhibarea MAO, rezultând niveluri sinaptice mai mari de NE şi 5-HT, ar putea explica efectele SNC. Compusul a fost apoi reintrodus în terapie ca agent antidepresiv. A stimulat un interes intens pentru

hidrazine şi hidrazide ca antidepresive şi a inaugurat tratamentul medicamentos eficient al depresiei.22 A continuat să fie utilizat în terapie timp de câţiva ani, dar în cele din urmă a fost retras din cauza hepatotoxicităţii.

Prezenţii inactivatori ireversibili utili din punct de vedere clinic pot fi consideraţi inhibitori ai MAO bazaţi pe mecanism.23 Aceştia sunt transformaţi de MAO în agenţi care inhibă enzima. Pot forma reactanţi care se leagă covalent cu enzima sau cofactorul acesteia. O consecinţă a inactivării ireversibile este că acţiunea agenţilor poate continua până la 2 săptămâni după întreruperea administrării. Întârzierea este cauzată de necesitatea sintetizării MAO noi, active, pentru a înlocui enzima inactivată covalent. În consecinţă, multe medicamente degradate de MAO sau medicamente care ridică nivelurile de substraturi MAO nu pot fi administrate în acest timp.

Multă vreme, pentru că agenţii care au deschis câmpul şi apoi l-au dominat au fost inactivatori ireversibili, MAO

inhibiţia a fost aproape întotdeauna privită ca ireversibilă. De la început, însă, se ştia că era posibil să existe agenţi care să acţioneze exclusiv prin inhibarea competitivă a enzimelor. De exemplu, se ştie de mult timp că alcaloizii harmala harmina şi harmalina acţionează ca stimulatori ai SNC prin inhibarea competitivă a MAO. Inhibitorii reversivi (competitivi) selectivi pentru fiecare dintre cele două subtipuri majore de MAO (A şi B) vor apărea.

Moclobemida a primit o atenţie considerabilă în străinătate. Un inhibitor reversibil al MAO-A, este considerat un antidepresiv eficient şi permite metabolizarea tiraminei alimentare.24 Metaboliţii medicamentului sunt implicaţi în activitate. Se pare că inhibitorii reversibili ai MAO-A (RIMA) sunt antidepresivi fără a produce crize hipertensive. De asemenea, au fost studiaţi inhibitorii reversibili ai MAO-B. În prezent, inhibarea selectivă a MAO-B nu a reuşit să se coreleze pozitiv cu activitatea antidepresivă; selegilina, cu toate acestea, are valoare în tratarea bolii Parkinson. Un plasture transdermic (Emsam) este util în tratamentul depresiei.

Antidepresivele IMAO utile clinic sunt neselective între inhibarea metabolismului NE şi 5-HT. Agenţii selectivi pentru un MAO care degradează 5-HT au fost în studiu de ceva timp. Structurile fenelzinei şi tranilciprominei sunt prezentate în tabelul 15.4.

Sulfat de fenelzină

Sulfatul de fenelzină, sulfatul de 2-(feniletil)hidrazină (Nardil), este un agent antidepresiv eficient. Un inactivator bazat pe mecanism, acesta inactivează ireversibil enzima sau cofactorul acesteia, probabil după oxidare la diazină, care se poate descompune apoi în azot molecular, un atom de hidrogen şi un radical liber fenetil. Aceasta din urmă ar fi specia activă în inhibiţie ireversibilă.25

0 OH

Sulfat de tranilcipromină

Sulfatul de tranilcipromină, sulfatul de (±)-trans-2-fenilciclopropilamină (Parnate), a fost sintetizat pentru a fi un analog al amfetaminei (vizualizaţi a-metilul amfetaminei condensat pe atomul de carbon jB).26 Are unele proprietăţi asemănătoare amfetaminei, motiv pentru care are mai mulţi agenţi de inhibare imediată a CNS. Pentru inhibarea MAO, pot exista două componente ale acţiunii acestui agent. Se crede că una apare deoarece tranilcipromina are caracteristici structurale (azotul de bază şi cvasi-caracterul atomilor de carbon a- şi ^-ciclopropan) care aproximează starea de tranziţie pe o cale de metabolism a jB-arilamine.27,28 Pe măsură ce atomii de a- şi jB-hidrogen sunt îndepărtaţi din substratul normal al enzimei, sistemul de cvasi-carbon se dezvoltă. Dublarea stării de tranziţie permite ataşarea extrem de puternică, dar reversibilă, la enzimă. În plus, tranilcipromina este un inactivator bazat pe mecanism. Este metabolizat de MAO, cu un electron din perechea de azot pierdut la flavină. Aceasta, la rândul său, produce fisiunea homolitică a unei legături carbon-carbon a ciclopropanului, cu un electron din împerecherea de fisiune cu electronul de azot singur rămas pentru a genera o imină (protonată) şi cu celălalt rezidând pe un carbon metilen. Astfel, se formează un radical liber care reacţionează pentru a forma o legătură covalentă cu enzima sau cu flavină redusă pentru a inactiva enzima.29

o,0

/SZ oz OH

săptămâni înainte ca acţiunea antidepresivă să se dezvolte. Se consideră că (în cazul 5-HT) receptorii 5-HTiA şi (în cazul NE) receptorii a2 suferă desensibilizare şi se menţine eliberarea transmiţătorului. Desigur, activarea receptorilor postsinaptici şi transmiterea susţinută este rezultatul final al nivelurilor sinaptice susţinute ale neurotransmiţătorului.31

Antidepresive triciclice

SAR-urile pentru TCA sunt compilate în detaliu în ediţia a opta a acestui text.32 Cititorul interesat este trimis la această compilaţie. În rezumat, există o grupare mare, voluminoasă, care cuprinde două inele aromatice, de preferinţă menţinute într-un aranjament oblic de un al treilea inel central şi o catenă cu trei sau, uneori, cu doi atomi la o grupare amino alifatică care este substituită monometil sau dimetil. Caracteristicile pot fi vizualizate consultând structurile imipraminei şi desipraminei ca exemple. Aranjamentul general are caracteristici care aproximează o conformaţie trans complet extinsă a /3-arilaminelor. Pentru a lega aceste caracteristici la mecanismul de acţiune, blocarea recaptarii, vizualizaţi că aranjamentul de bază este acelaşi cu cel găsit în jB-arilamine, plus o grupare voluminoasă arii suplimentară care sporeşte afinitatea pentru compartimentul de legare a substratului al

transportorului. Conceptul general al unui sistem asemănător /3-arilaminei cu volum structural adăugat, de obicei o grupare arii, pare a fi aplicabil multor compuşi mai noi - inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitori selectivi ai recaptării norepinefrinei (SNERI) - care nu au o grupare triciclică.

TCA-urile sunt legate structural între ele şi, în consecinţă, posedă proprietăţi biologice înrudite care pot fi rezumate ca fiind caracteristice grupului. Compuşii dimetilamino tind să fie sedative, în timp ce rudele monometil tind să fie stimulatoare. Compuşii dimetil tind spre rapoarte mai mari ale blocului de recaptare a 5-HT la NE: în compuşii monometil, proporţia blocului de absorbţie a NE tinde să fie mai mare şi, în unele cazuri, este considerată recaptare selectivă a NE. Compuşii au proprietăţi anticolinergice, de obicei mai mari în compuşii dimetilamino. Când se începe tratamentul cu un compus dimetil, se dezvoltă o acumulare semnificativă a compusului monometil pe măsură ce are loc N-demetilarea.

TCA-urile sunt extrem de lipofile şi, în consecinţă, foarte puternic legate de ţesut în afara SNC. Deoarece au efecte anticolinergice şi noradrenergice, atât efectele secundare centrale, cât şi cele periferice sunt adesea neplăcute şi uneori periculoase. În caz de supradozaj, combinaţia de efecte, precum şi un efect depresiv cardiac asemănător chinidinei, pot fi letale. Supradozajul este complicat deoarece agenţii sunt atât de puternic legaţi de proteine, încât dializa este ineficientă.

PRODUSE

Clorhidrat de imipramină

Clorhidratul de imipramină, 5-[3-(dimetilamino)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepină monoclorhidrat (Tofranil), este compusul principal al TCA. Este, de asemenea, o rudă apropiată a fenotiazinelor antipsihotice (înlocuieşte puntea 10-11 cu sulf, iar compusul este agentul antipsihotic promazina). Are o activitate de blocare postsinaptică D2 mai slabă decât promazina şi afectează în principal aminele (5-HT, NE şi DA) prin intermediul transportorilor. Aşa cum este tipic pentru compuşii dimetilamino, efectele anticolinergice şi sedative (bloc H1 central) tind să fie marcate. Compusul în sine are a

 are tendinta spre un raport ridicat de blocare a captarii 5-HT-la-NE si probabil poate fi numit un inhibitor al transportului serotoninei (SERTI). Inactivarea metabolică are loc în principal prin hidroxilare oxidativă în poziţia 2, urmată de conjugarea cu acid glucuronic al conjugatului. Predomină excreţia urinară (aproximativ 75%), dar poate apărea o oarecare excreţie biliară (până la 25%), probabil din cauza grupării mari nepolare. Hidroxilarea oxidativă nu este la fel de rapidă sau completă ca cea a antipsihoticelor fenotiazinice cu inel mai nucleofil; în consecinţă, are loc o N-demetilare apreciabilă, cu o acumulare de norimipramină (sau desimipramină).

Metabolitul demetilat este mai puţin anticolinergic, mai puţin sedativ şi mai stimulator şi este un SNERI.31 În consecinţă, un pacient tratat cu imipramină are doi compuşi care contribuie la activitate. În general, efectul este neselectiv 5-HT versus recaptarea NE. Activitatea desimipraminei sau norimipraminei este încheiată prin 2-hidroxilare, urmată de conjugare şi excreţie. Poate avea loc o a doua N-demetilare, care la rândul ei este urmată de 2-hidroxilare, conjugare şi excreţie.

Clorhidrat de desipramină

Structura şi proprietăţile esenţiale ale clorhidratului de desipramină, 10,11-dihidro-N-metil-5H-dibenz[b,f]azepină-5-propanamină monoclorhidrat, 5-(3-metilaminopropil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepină-azepină, 5-(3-metilaminopropil)-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepină, sunt discutate sub hidroclorură Imipramină. Dintre triciclice, desipramina ar fi luată în considerare atunci când sunt importante puţine efecte anticolinergice sau un nivel scăzut de sedare. Este un SNERI.31

Clomipramină clorhidrat

Clomipramina (Anafranil) este de până la 50 de ori mai puternică decât imipramina în unele teste biologice. Acest lucru nu implică superioritate clinică, dar ar putea fi informativ despre triciclici şi, eventual, alţi inhibitori ai recaptării. Cloro-ul care înlocuieşte substituentul H ar putea creşte potenţa prin creşterea distribuţiei către SNC, dar este puţin probabil ca acest lucru să dea magnitudinea potenţei observată. S-ar putea presupune că o legătură H între gruparea amino protonată (ca in vivo) şi electronii neîmpărţiţi ai substituentului clor

ar putea stabiliza o formă asemănătoare jB-arilamină şi poate oferi o concurenţă mai eficientă pentru transportor. Medicamentul este un antidepresiv. Este folosit în tulburarea obsesiv-compulsivă, o tulburare de anxietate care poate avea un element de depresie.

Clorhidrat de amitriptilină

Amitriptilină, clorhidrat de 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-N,N-dimetil-1-propanamină, 5-(3-dimetilaminopropiliden)-10,11-dihidro-5H-dibenzociclohe ptena, este (3-dimetilaminopropiliden)-10,11-dihidro-5H-dibenzociclohe ptena, (dibenzociclohe ptena) dintre cele mai anticolinergice şi sedative dintre TCA. Deoarece îi lipseşte atomul de azot de îmbogăţire cu electroni inel al imipraminei, inactivarea metabolică are loc în principal nu în poziţia 2 analogă, ci în poziţia 10 benzilic (adică predomină metabolismul asemănător toluenului). Datorită legăturii duble 5-exociclice, izomerii E- şi Z-hidroxi sunt produşi prin metabolismul de oxidare. Conjugarea

produce metaboliţi excretabili. Aşa cum este tipic pentru compuşii dimetil, are loc N-demetilarea şi se produce nortriptilina, care are o acţiune mai puţin anticolinergică, mai puţin sedativă şi mai stimulatoare decât amitriptilina. Nortriptilina este un SNERI31; acţiunea compozită a medicamentului şi a metabolitului este neselectivă.

Clorhidrat de nortriptilină

Proprietăţi biologice şi chimice relevante pentru nortriptilină, clorhidrat de 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)N-metil-1-propanamină, 5-(3-metil-amino-propiliden)-10,11-hidro-5H-diciclohepten hidroclorid[5H-dimetilen] (Aventyl, Pamelor), sunt date anterior în discuţia despre amitriptilina. Inactivarea şi eliminarea metabolică sunt ca cele ale amitriptilinei. Nortriptilina este un inhibitor selectiv al transportorului NE (NET).31

Clorhidrat de protriptilină

Clorhidratul de protriptilină, clorhidratul de N-metil-5H-dibenzo[a,d]-ciclohepten-5-propilamină, clorhidratul de 5-(3-metil-aminopropil)-5H-dibenzo[a,d]cicloheptena (Vivactil), ca şi ceilalţi compuşi luaţi în considerare, este un antidepresiv eficient. Baza denumirii sale chimice poate fi văzută consultând denumirea şi structura imipraminei. Protriptilina este un izomer structural al nortriptilinei. Se poate aştepta ca inactivarea să implice o legătură dublă relativ localizată. Deoarece este un compus monometil, potenţialul său sedativ este scăzut.

Maleat de trimipramină

Pentru detalii despre nomenclatura chimică, consultaţi descrierea imipraminei. Înlocuirea hidrogenului cu un substituent a-metil produce un carbon chiral, iar trimipramina (Surmontil) este utilizată ca amestec racemic. Se pare că proprietăţile biologice seamănă cu cele ale imipraminei.

Clorhidrat de doxepină

Doxepină, clorhidrat de 3-dibenz[b,e]-oxepin-11(6H)ilidin-N,N-dimetil-1-propanamină, N,N-dimetil-3-(dibenz[b,e]oxepin-11(6H)-iliden)propilamină (Sinequan, Adapinen), este ca o amixapină conină din structura sa.

Oxigenul este plasat interesant şi ar trebui să influenţeze metabolismul oxidativ, precum şi afinităţile de legare postsinaptică şi presinaptică. Izomerul (Z) este mai activ, deşi medicamentul este comercializat ca un amestec de izomeri. În general, medicamentul este un blocant al recaptării NE şi 5-HT cu proprietăţi anticolinergice şi sedative semnificative. Se poate anticipa că nor- sau des-metabolitul va contribui la modelul general de activitate.

Clorhidrat de maprotilină

Clorhidratul de maprotilină, clorhidratul de N-metil-9,10-etanoantracen-9(10H)-propanamină (Ludiomil), este uneori descris ca un antidepresiv mai degrabă tetraciclic decât triciclic. Descrierea este exactă din punct de vedere chimic, dar compusul, totuşi, este conform cu farmacoforul general TCA. Este o dibenzobiciclooctadienă şi poate fi privită ca un TCA cu un inel central cu punte de etilenă. Compusul nu este puternic anticolinergic şi are proprietăţi stimulatoare. Poate avea efecte asupra sistemului cardiovascular. Este un SNERI.31

Amoxapină

Luarea în considerare a structurii amoxapinei, 2-cloro-11-(1-piperazinil)dibenz-[£J] [1,4]oxazepinei (Asendin), întăreşte faptul că multe antidepresive sunt foarte strâns legate de antipsihotice. Într-adevăr, unele, inclusiv amoxapina, au efecte semnificative asupra receptorilor D2. Ruda N-metil-substituită a amoxapinei este loxapina antipsihotică (Loxitane). Metabolitul 8-hidroxi al amoxapinei este activ ca antidepresiv şi ca blocant al receptorilor D2.

Recaptarea selectivă a serotoninei

Inhibitori

Din punct de vedere structural, ISRS diferă de triciclici, prin faptul că sistemul triciclic a fost demontat în centru. (Acest lucru elimină inelul central şi un inel este mutat uşor înainte de aranjamentul triciclic „tot-în-un-rând".) Efectul net este că gruparea asemănătoare jB-

arilamină este prezentă, ca și în cazul triciclicilor, iar compușii pot concura pentru situsul de legare a substratului proteinei transportoare de serotonină (SERT). Ca și în cazul triciclicilor, gruparea arii suplimentară poate adăuga o afinitate suplimentară și poate da o competiție favorabilă cu substratul, serotonina.

Mulți dintre triciclicii dimetilamino sunt, de fapt, ISRS. Deoarece sunt extensiv N-demetilați in vivo la norcompuși, care sunt de obicei SNERI, totuși, efectul general nu este selectiv. Ruperea sistemului triciclic descompune o grupă farmacoforică anticolinergică și dă compuși cu efecte anticolinergice diminuate. În general, acest lucru diminuează efectele neplăcute ale SNC și crește siguranța cardiovasculară. În schimb, predomină efectele secundare legate de serotonină.

Fluoxetină

În fluoxetină (Prozac), protonată in vivo, gruparea amino protonată se poate lega H de electronii oxigenului eterului, care pot genera gruparea asemănătoare jB-arilamino, celălalt arii servind ca arii „extra" caracteristic. Izomerul S este mult mai selectiv pentru SERT decât pentru NET. Metabolitul major este compusul N-demetil, care este la fel de puternic ca și părintele și mai selectiv (SERT versus NET).

Pentru efectul antidepresiv este necesară o terapie de 2 sau mai multe săptămâni. Desensibilizarea autoreceptorului somatodendritic 5-HT1A cu expunerea cronică la niveluri ridicate de 5-HT este explicația acceptată pentru efectul întârziat pentru acest și alți inhibitori ai recaptării serotoninei.

Pentru a ilustra o diferență între selectivitatea pentru un SERT și un NET, dacă substituentul para este mutat în poziția orto (și este mai puțin hidrofob, de obicei), se obține un NET. Acesta și alte SERT au activitate anxiolitică. Unul dintre mecanismele posibile ar fi agonismul receptorilor 5-HT1A, diminuând 5-HT sinaptice. Probabil, nivelurile sinaptice ale 5-HT ar putea fi ridicate într-o stare anxioasă.

paroxetină

În structura paroxetinei (Paxil), o grupare amino, protonată in vivo, se poate lega de H cu electronii -CH2-O- neîmpărțiți. Rezultă o structură asemănătoare jB-arilamină cu o grupare arii suplimentară. Compusul este un SERT foarte selectiv. După cum era de așteptat, este un antidepresiv și anxiolitic eficient.

Sertralină

Inspecţia sertralinei (Zoloft) (1S,4S) dezvăluie farmacoforul pentru inhibarea SERT. Substituenţii CI prezic, de asemenea, tropismul pentru un sistem 5-HT. Stereochimia descrisă este importantă pentru activitate.

Fluvoxamină

Izomerul E al fluvoxaminei (Luvox) (prezentat) se poate plia după protonare în gruparea asemănătoare jB-arilamină. Aici, grupa hidrofobă „extra" este alifatică.

Citalopram (Celexa) este un amestec racemic şi este foarte selectiv SERT. Compusul N-monodemetilat este puţin mai puţin puternic, dar este la fel de selectiv. Substituenţii arii sunt importanţi pentru activitate. Funcţia eter este importantă şi probabil interacţionează cu gruparea amino protonată pentru a da o formă adecvată pentru legarea SERT.

Inhibitori selectivi ai recaptării norepinefrinei

Discuţia despre fluoxetină a deschis subiectul SNERI. Adică, mutarea unui substituent para al fluoxetinei (şi a rudelor) într-o poziţie orto produce un SNERI.

Nisoxetina

Nisoxetina este un SNERI şi este un antidepresiv. Cea mai mare parte a activităţii rezidă în izomerul ^.

Reboxetină

Cea mai mare parte a activităţii reboxetinei rezidă în izomerul S,S (Compusul comercializat este RR şi SS.) Se pretinde că este superior fluoxetinei în depresia severă. Este comercializat în Europa. Cel puţin trei compuşi triciclici, desipramina, nortriptilina şi maprotilina tehnic tetraciclică sunt SNERI. Ele, desigur, au efecte secundare tipice caracteristice TCA, dar efecte anticolinergice şi antihistaminice H1 (sedative) mai scăzute decât compuşii dimetil. SNERI sunt antidepresive eficiente clinic.

Ar fi de aşteptat ca în cazul SNERIs, receptorii presinaptici a2 să fie desensibilizaţi, după care transmiterea susţinută a NE ar fi prin unul sau mai mulţi receptori postsinaptici; Receptorii /31 şi /32 sunt posibilităţi.

Mai nou (Netriciclic) Neselectiv

Inhibitori ai recaptării 5-HT şi NE

În prezent, un astfel de compus este utilizat clinic în Statele Unite.

Venlafaxină

Structura şi activitatea venlafaxinei (Effexor) sunt în acord cu SAR-urile generale pentru grup. După cum era de aşteptat, este un antidepresiv eficient. Venlafaxina este un inhibitor al recaptării serotoninei-nor-epinefrinei (SNRI).

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninergice şi antagonişti ai 5-HT2A

ISRS şi antagoniştii 5-HT2A sunt reprezentaţi de trazodonă (Desyrel) şi nefazodonă (Serzone).

Structurile acestor doi compuşi derivă din cele ale antipsihoticelor fluorobutirofenone. Au structuri asemănătoare jB-arilaminei care permit legarea la SERT şi inhibă recaptarea 5-HT. În aceşti compuşi, substituentul hidrofob suplimentar poate fi văzut ca fiind ataşat la azotul grupării asemănătoare /3-arilaminei. În plus, sunt antagonişti ai 5-HT2A. Acest antagonism poate sau nu permite eficacitate antipsihotică este discutat la antipsihotice. Antagoniştii 5-HT2A par să aibă activităţi antidepresive şi anxiolitice. Ele pot acţiona, cel puţin parţial, prin îmbunătăţirea activităţilor 5-HT1A.33 De asemenea, unele dintre efecte pot fi mediate prin agonismul 5-HT2C (poate că în general aşa este pentru antidepresivele cu acţiune 5-HT). Unele dintre efectele secundare ale ISRS sunt considerate a fi mediate prin receptorii 5-HT2A, astfel încât un blocant 5-HT2A le-ar reduce.33 Cei doi compuşi produc acelaşi compus la N-dealchilare. Este un inhibitor al recaptării serotoninei.

Cea mai frecventă utilizare a trazodonei nu este ca antidepresiv. O doză de 100 mg poate fi utilizată ca sedativ-hipnotic. În ciuda acestei utilizări, s-a demonstrat că nefazodona produce o igienă mai bună a somnului decât trazodona, care este un compus care suprimă mişcarea rapidă a ochilor (REM).

Agonişti 5-HT1A şi agonişti parţiali

Buspirona

Compusul iniţial din această serie, buspirona (BuSpar), are activităţi anxiolitice şi antidepresive şi este un agonist parţial al 5-HT1A. Se pare că activitatea sa anxiolitică este cauzată de capacitatea sa de a diminua eliberarea de 5-HT (prin agonismul 5-HT1A). Nivelurile sinaptice ridicate pe termen scurt ale 5-HT sunt caracteristice anxietăţii. De asemenea, deoarece este un agonist parţial, poate stimula receptorii postsinaptici atunci când nivelurile de 5-HT sunt scăzute în sinapsă, aşa cum este cazul în depresie. Câteva alte spirone sunt în dezvoltare ca anxiolitice şi antidepresive.34

a2 Antagonişti

mirtazapină

Mirtazapina (Remeron) a fost recent introdusă pentru uz clinic în Statele Unite; Mianserina părintelui său (piridil N înlocuit cu CH) era cunoscută de mult timp ca fiind un antidepresiv. Este raportat că acţionează mai rapid şi mai puternic decât anumite ISRS. Modul de acţiune dă o eliberare crescută de NE prin antagonismul receptorului 2-NE şi eliberare crescută de 5-HT prin antagonismul heteroreceptorilor NE a2 localizaţi pe neuronii serotoninergici.33,34.

Diverse Antidepresive

Bupropion

Mecanismul de acţiune al bupropionului (Wellbutrin) este considerat complex şi presupune blocarea recaptarii DA prin intermediul transportorului de dopamină (DAT), dar acţiunea antidepresivă generală este noradrenergică. Un metabolit care contribuie la acţiunea generală şi la formarea acestuia poate fi uşor raţionalizat. Oxidarea uneia dintre grupările metil de pe substituentul ebutil dă hidroxibupropionă, un metabolit activ. Are loc şi reducerea grupării ceto, producând treohidrobupropionă şi eritrohidrobupropionă. Ambii aceşti metaboliţi sunt, de asemenea, activi.

Hidroxibupropiona este la jumătate mai puternică decât bupropionul părinte, iar izomerii hidrobupropionei sunt de cinci ori mai puţin potenţi. Prezenţa acestor metaboliţi, în special hidroxibupropiona, care este formată de citocromul P450 2D6 (CYP2D6), sugerează că vor exista o multitudine de interacţiuni medicamentoase cu bupropiona.

Duloxetină (Cymbalta)

Duloxetina (Cymbalta) este un antidepresiv mai nou. Este în mare măsură ca venlafaxina, care este un SNERI (inhibitor selectiv al recaptării norepinefrinei).

O DIVERSE MEDICAMENTE ACTIONATE SNC

Această secţiune tratează o colecţie de medicamente care nu se încadrează cu uşurinţă în alte titluri de subiecte din acest capitol sau capitolul despre depresivele SNC (Capitolul 12). Toate drogurile sunt droguri de abuz şi ar putea fi organizate sub această rubrică.

Halucinogenele jB-arilamino au apărut din cauza interesului faţă de halucinogenele naturale psilocină şi mescalina şi pentru modificarea amfetaminelor, care erau medicamente populare la acea vreme. Dietilamida acidului lisergic (LSD) a fost descoperită accidental în timpul cercetărilor asupra alcaloizilor din ergot. Este de interes ştiinţific deoarece serveşte ca un model pentru psihoza clinică. Fenciclidina (PCP) este interesantă din punct de vedere ştiinţific deoarece oferă informaţii despre receptorul ionotrop al acidului glutamic N-metil-D-aspartat, iar efectele sale asupra SNC servesc drept model pentru schizofrenie.

Cocaina ca stimulent al SNC este un drog pernicios de abuz. Cercetările privind motivul pentru care creează atât de puternic dependenţă şi măsurile de droguri care i-ar putea atenua efectele au fost intense în ultimele 2 decenii.

A1-Tetrahidrocannabinol şi rudele săi au fost studiate timp de mulţi ani pentru a determina SAR. Domeniul a fost stimulat odată cu descoperirea receptorilor endogeni de canabinoizi. În prezent, sistemul canabinoid endogen este în curs de investigare.

1 ^-Arilamino Halucinogene

O proprietate a halucinogenelor 1^-arilamino este alterarea percepţiei stimulilor. Realitatea este distorsionată, iar utilizatorul poate suferi depersonalizare. Literal, efectele sunt cele ale unei psihoze. În plus, medicamentele pot produce anxietate, frică, panică, halucinaţii sincere şi simptome suplimentare care pot fi găsite într-o psihoză. În consecinţă, ele sunt clasificate drept halucinogene şi psihotomimetice.

Această grupă poate fi subgrupată în cele care posedă o porţiune indoletilamină, cele care posedă o porţiune feniletilamină şi cele cu ambele. În primul grup, există o asemănare structurală cu neurotransmiţătorul central 5-HT, iar în al doilea, există o asemănare

structurală cu NE şi DA. Această asemănare este sugestivă şi poate exista o anumită selectivitate a efectelor asupra sistemelor emiţătoare respective. Cu structuri de complexitate găsite în mulţi dintre aceşti agenţi, totuşi, o structură dată poate afecta nu doar sistemele de neurotransmiţători legate structural cel mai apropiat, ci şi alte sisteme. Astfel, un sistem de fenetilamină ar putea afecta nu numai sistemele NE şi DA, ci şi sistemele 5-HT, iar un sistem de indoletilamină ar putea afecta nu numai sistemele 5-HT, ci şi sistemele NE şi DA.

INDOLETILAMINE

Dimetiltriptamina

Dimetiltriptamina este un halucinogen foarte slab, activ doar prin inhalare sau injectare, cu o durata scurta de actiune. Are efecte secundare simpatomimetice (NE) pronunţate.

Psilocibină şi Psilocină

Psilocibina este esterul acidului fosforic al psilocinei şi pare a fi transformat în psilocină ca specie activă in vivo. Apare la o ciupercă, Psilocybe mexicana. Ambele medicamente sunt active pe cale orală, cu o durată scurtă de acţiune.

Rudele sintetice a-substituite cu metil au o durată de acţiune mult mai lungă şi o potenţă orală sporită.35 Acest lucru sugerează că psilocina este metabolizată de MAO.

2-FENILETILAMINE

Mescalina

Mescalina, 3,4,5-trimetoxifenetilamina, este un halucinogen mult studiat cu multe efecte complexe asupra SNC. Apare la cactusul peyote. Doza orală necesară pentru efectele sale halucinogene este foarte mare, până la 500 mg de sare sulfat. Potenţa orală scăzută rezultă probabil din metabolismul uşor de către MAO. a-Metilarea creşte activitatea SNC. Rudele sintetice a-metil-substituite sunt mai puternice.35,36 Medicamentele 2,5-dimetoxi-4-metilamfetamina (DOM), 3,4-metilendioxiamfetamina (MDA) şi 2,5-dimetil-dicianochinondiimina (DMDA; ecstasy) sunt droguri extrem de puternice şi periculoase.

1-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-aminopropan

(DOM, STP)

CH3

3,4-Metilendioxiamfetamina

DMDA (extaz)

Prezenţa substituenţilor metoxil sau dioximetilen (metilendioxi) pe un sistem 2-fenetilamină este o caracteristică a multor compuşi psihotomimetici şi sugerează puternic implicarea DA.

UN AGENT care posedă atât o indoletilamină, cât şi o porţiune de feniletilamină

Dietilamida acidului (+)-lizergic

Atât o grupare indoletilamină, cât şi o grupare feniletilamină pot fi observate în structura extraordinarului de

LSD halucinogen puternic. Stereochimia este extrem de importantă. Chiralitatea, aşa cum se arată, trebuie menţinută sau activitatea este pierdută; de asemenea, este necesară localizarea dublei legături, aşa cum se arată.37 Experimental, LSD-ul are efecte marcate asupra neuronilor serotoninergici şi dopaminergici. Cu toate acestea, bazele tuturor acţiunilor sale complexe ale SNC nu sunt complet înţelese. Recent, acţiunile sale au fost sugerate ca fiind mai tipice reacţiilor psihotice schizofrenice decât modelul bazat pe amfetamină. Pentru mai multe despre aceasta, vezi discuţia despre antipsihoticele atipice (Capitolul 12).

Agenţi disociativi

Fenciclidina

Fenciclidina a fost introdusă ca anestezic disociativ pentru animale. Ruda sa structurală apropiată, ketamina este încă utilizată şi poate fi utilizată la om (Capitolul 22). La oameni, PCP produce un sentiment de intoxicaţie, experienţe halucinogene nu spre deosebire de cele produse de halucinogenele anticolinergice şi, adesea, amnezie.

Medicamentul afectează multe sisteme, inclusiv cele ale NE, DA şi 5-HT. S-a propus ca PCP (şi anumite alte psihotomimetice) să producă un model unic de activare a neuronilor dopaminergici din zona tegumentală ventrală.38 Blochează receptorii glutaminergici N-metil-D-aspartat.39 Această acţiune este baza pentru multe dintre efectele sale SNC. PCP în sine pare să fie agentul activ. Starea psihotică produsă de acest medicament este de asemenea citată ca un model mai bun decât psihoza amfetaminică pentru starea psihotică a schizofreniei.40

Euforizant-Stimulant

Cocaină

Cocaina ca stimulent euforizant, psihotomimetic şi drog de abuz ar putea fi la fel de bine discutată cu amfetamina şi metamfetamina, cu care împărtăşeşte multe proprietăţi biologice. La doze mici, produce senzaţii de bine, scăderea oboselii şi vigilenţă crescută. Cocaina tinde să producă un comportament compulsiv de căutare a drogurilor şi poate apărea o psihoză toxică în toată regula. Multe dintre aceste efecte par a fi legate de efectele disponibilităţii crescute a DA pentru interacţiunea cu receptorii postsinaptici (receptorii D2 şi D3 sunt pertinenti). Cocaina este un puternic blocant al recaptării DA, care acţionează prin inhibarea competitivă a DAT. Un fragment de fenetilamină

Capitolul 15 # Stimulante ale sistemului nervos central 517 cu volum steric adăugat poate fi suficient pentru această acţiune. O interacţiune între un atom de hidrogen pe azotul formei protonate de cocaină şi un oxigen al grupării ester benzoilic sau, alternativ, o interacţiune între perechea de electroni neîmpărţiţi a azotului de bază liberă şi carbonilul grupării ester benzoilic, ar putea aproxima această porţiune.

În ultimii ani, au fost publicate cercetări considerabile privind medicamentele care afectează DAT. Este disponibilă o analiză a agenţilor farmacoterapeutici pentru abuzul de cocaină.41

Depresiv-Intoxicant

A1 -Tetrahidrocannabinol sau S9-THC

Există două convenţii pentru numerotarea THC: cea care rezultă din chimia terpenoidelor produce A1-THC şi cea bazată pe sistemul dibenzopiran are ca rezultat o desemnare A9-THC. Aici se foloseşte convenţia terpenoide.

Tetrahidrocannabinoidul este un deprimant cu senzaţii de stimulare aparente care decurg din deprimarea centrilor superiori. Multe efecte, considerate subiectiv interpretate ca fiind plăcute, sunt evidente la doze mici. Cititorul interesat poate consulta un text de farmacologie pentru o relatare detaliată. La doze mai mari, acţiunile psihotomimetice, inclusiv disforia, halucinaţiile şi paranoia, pot fi marcate. Caracteristicile structurale asociate cu activitatea dintre compuşii derivaţi din canabis au fost revizuite.42 În special, OH fenolic este necesar pentru activitate. Anumite SAR (în special separarea potenţei între enantiomeri) pentru canabinoizi au sugerat acţiune asupra receptorilor.43 Au fost descoperiţi doi receptori pentru THC. Receptorul relevant pentru acţiunile SNC este CBi.44 CB2 apare în ţesuturile imune. Primul ligand natural găsit pentru receptor este derivatul amidic al acidului arahidonic, anandamida.45 Alţi canabinoizi naturali sunt esterul 2-glicerol al acidului arahidonic şi eterul 2-arahidonil glicerol.46 Sistemul canabinoid endogen pare să funcţioneze ca un sistem mesager retrograd atât la sinapele stimulatoare, cât şi la sinapele stimulatoare. Transmiţătorul sinaptic determină sinteze postsinaptice de endocannabinoizi care sunt apoi transportaţi la receptorii CB1 localizaţi presinaptic, unde reglează fin atât neuronii excitatori, cât şi cei inhibitori.47-51 Deoarece receptorii CB1 par a fi prezenţi în toate zonele creierului şi afectează atât sistemele excitatoare, cât şi cele inhibitorii, perspectiva dezvoltării receptorilor de droguri este considerată a nu acţiona bună la nivelul receptorilor de droguri. Proiectarea medicamentelor pentru a afecta transportatorul este considerată cea mai promiţătoare cale de cercetare.

Endocannabinoizii, aşa cum sunt reglementaţi de leptină, sunt, de asemenea, implicaţi în menţinerea aportului alimentar şi în alte comportamente.52,53.

Care este definiţia unui analeptic?

De ce spunem că fenelzina este ireversibilă?

Cum îşi produc alcaloizii xantinici efectele farmacologice?

Descrieţi SAR-urile simpatomimeticelor [3-fenetilaminei.

Ce este fenfluramina? Cum diferă efectul său de amfetamina?

De ce este formulată fentermina cu o rășină schimbătoare de ioni?

De ce este necesar să așteptați 2 până la 3 săptămâni după întreruperea unui IMAO și înainte de a se administra un alt antidepresiv?

Cum își produce cocaina efectele?

Care sunt utilizările metilfenidatului (Ritalin)?

Care este dovezile că psilocina este metabolizată de monoaminoxidază?

MW este un WF în vârstă de 40 de ani care își câștigă existența conducând un taxi. MW tocmai a fost diagnosticat cu tulburare depresivă majoră. Mama ei suferă de depresie de aproximativ 15 ani și a fost tratată cu succes cu fenelzină (Nardil). Luați în considerare clasele de antidepresive, efectele lor farmacologice și efectele secundare. Care ar fi alegerea ta pentru tratarea MW?

REFERINȚE

Jarboe, CH, Porter, LA și Buckler, RT: J. Med. Chim. 11:729, 1968.

Pellmar, TC și Wilson, WA: Science 197:912, 1977.

Fredholm, BB, și colab.: Pharmacol. Rev. 51:83, 1999.

Daly, JW: J. Med. Chim. 25:197, 1982.

Williams, M. și Huff, JR: Annu. Rep. Med. Chim. 18:1, 1983.

Snyder, SH, și colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 78:3260, 1981.

Tucker, AL și Linden, J.: Cardiovasc. Res. 27:62, 1993.

Erion, MD: Annu. Rep. Med. Chim. 28:295, 1993.

DeNinno, MP: Annu. Rep. Med. Chim. 33:111, 1998.

Arnaud, MJ: Produse ale metabolismului cofeinei. În Dews, PB (ed.). Cofeina, perspective din cercetări recente. New York, Springer-Verlag, 1984, p. 3.

Halford, JCG și Blundell, JE: Prog. Drug Res. 54:25, 2000.

Fuller, RW: Ann. NY Acad. Sci. 305:147, 1978.

Harvey, JA: Ann. NY Acad. Sci. 305:289, 1978.

Groppetti, A. şi Costa, E.: Life Sci. 8:635, 1969.

Clineschmidt, BV, şi colab.: Ann. NY Acad. Sci. 305:222, 1987.

Dvornik, D. şi Schilling, G.: J. Med. Chim. 8:466, 1965.

Weisz, I. şi Dudas, A.: Monatsh. Chim. 91:840, 1960.

Shaffi'ee, A. şi Hite, G.: J. Med. Chim. 12:266, 1969.

Patrick, KS, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 241:152, 1987.

Perel, JM şi Dayton, PG: Metilfenidat. În Usdin, E. şi Forrest, IS (eds.). Medicamente psihoterapeutice, partea a II-a. New York, Marcel Dekker, 1977, p. 1287.

Srinvas, NR, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 241:300, 1987.

Whitelock, OV (ed.): Ann. NY Acad. Sci., 80:000-000, 1959.

Richards, LE şi Burger, A.: Prog. Drug Res. 30:205, 1986.

Strupczewski, JD, Ellis, DB şi Allen, RC: Annu. Rep. Med. Chim. 26:297, 1991.

Green, AL: Biochim. Pharmacol. 13:249, 1964.

Burger, A.: J. Med. Farmacia. Chim. 4:571, 1961.

Belleau, B. şi Moran, JF: J. Am. Chim. Soc. 82:5752, 1960.

Belleau, B. şi Moran, JF: J. Med. Farmacia. Chim. 5:215, 1962.

Silverman, RB: J. Biol. Chim. 258:14766, 1983.

Rudnick, G. şi Clark, J.: Biochim. Biophys. Acta 1144:249, 1993.

Olivier, B.: Prog. Drug Res. 54:59, 2000.

Daniels, TC, şi Jorgensen, EC: Stimulanti pentru sistemul nervos central. În Doerge, RF (ed.). Manualul lui Wilson şi Gisvold de chimie organică, medicinală şi farmaceutică, ed. a 8-a. Philadelphia, JB Lippincott, 1982, p. 383.

Evrad, DA şi Harrison, BL: Annu. Rep. Med. Chim. 34:1, 1999.

Olivier, B., şi colab.: Prog. Drug Res. 52:103, 1999.

Murphree, HB, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 2:722, 1961.

Shulgin, AT: Nature 201:120, 1964.

Stoll, A. şi Hofmann, A.: Helv. Chim. Acta 38:421, 1955.

Bowers, MB, Bannon, MJ şi Hoffman, FJ, Jr.: Psychopharmacology 93:133, 1987.

Foster, AC şi Fogg, GE: Nature 329:395, 1987.

Rowley, M., Bristow, LJ, şi Hutson, PH: J. Med. Chem 44:477, 2001.

Carroll, FI, Howell, LL şi Kuhov, MJ: J. Med. Chim. 42:2721, 2000.

Edery, H., şi colab.: Ann. NY Acad. Sci. 191:40, 1971.

Hollister, LE, Gillespie, HK, şi Srebnik, M.: Psychopharmacology 92:505, 1987.

Matsuda, LA, şi colab.: Nature 346:561, 1990.

Davanne, WA, şi colab.: Science 258:1946, 1992.

Mechoulam, R., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 98:3602, 2001.

Egertova, M., şi colab.: Proc. R. Soc. Londra B 265:208, 1998.

Wilson, RI şi Nicoll, RA: Nature 410:588, 2001.

Ohn-Shosaku, T., Maejqma, T. şi Kano, N.: Neuron 29:729, 2001.

Kreitzer, AC şi Regehr, WG: Neuron 29:717, 2001.

Christie, MJ şi Vaughn, CW: Nature 410:527, 2001.

DiMarzo, V., şi colab.: Nature 410:822, 2001.

Mechoulam, R. şi Fride, E.: Nature 410:763, 2001.

LECTURĂ SELECTATĂ

Carroll, FI, Howell, FI şi Kuhar, MJ: Farmacoterapii pentru tratamentul abuzului de cocaină: aspecte preclinice. J. Med. Chim. 42:2721, 1999.

Fredholm, BB, Battig K., Holmen, J. şi colab.: Acţiunile cofeinei în creier, cu referire specială la factorii care contribuie la utilizarea pe scară largă a acesteia. Pharmacol. Rev. 51:83, 1999.

Halford, JCG şi Blundell, JE: Farmacologia suprimarii apetitului. Prog. Medicament. Res. 54:25, 2000.

Olivier, B., Soudijn, W. şi van Wijngaarden, I.: Transportatori de serotonină, dopamină şi norepinefrină în sistemul nervos central şi inhibitorii lor. Prog. Medicament. Res. 54:59, 2000.

Xiang, J.-N. şi Lee, JC: Farmacologia agoniştilor şi antagoniştilor receptorilor de canabinoizi. Annu. Rep. Med. Chim. 54:199, 2000.

Agenţi adrenergici

SHENGQUAN LIU

Medicamentele adrenergice îşi exercită principalele efecte farmacologice şi terapeutice fie prin creşterea, fie prin reducerea activităţii diferitelor componente ale diviziunii simpatice a sistemului nervos autonom. În general, substanţele care produc efecte similare stimulării activităţii nervoase simpatice sunt cunoscute ca simpatomimetice sau stimulente adrenergice. Cei care scad activitatea simpatică sunt denumiţi ca simpatolizi, antiadrenergici sau agenţi de blocare adrenergică.

Agenţii adrenergici acţionează asupra receptorilor adrenergici (adrenoceptori, AR) sau afectează ciclul de viaţă al neurotransmiţătorilor adrenergici (NT), inclusiv norepinefrina (NE, noradrenalina), epinefrina (E, adrenalina) şi dopamina (DA). Aceste NT modulează multe funcţii vitale, cum ar fi viteza şi forţa contracţiei cardiace, constricţia şi dilatarea vaselor de sânge şi bronhiolelor, eliberarea de insulină şi descompunerea grăsimilor. Prin urmare, medicamentele adrenergice constituie o clasă largă de agenţi, incluzând albuterolul (un bronhodilatator), atenololul (un antihipertensiv) şi multe remedii obişnuite fără prescripţie medicală (OTC) pentru răceli (Tabelul 16.1). Acest capitol examinează baza biochimică pentru acţiunea adrenergică, adrenoceptorii şi apoi discută agenţii care afectează sinteza, stocarea, absorbţia, metabolismul sau eliberarea NT adrenergici şi în special cei care acţionează direct asupra diferitelor tipuri de adrenoceptori.

Neurotransmiţători oadrenergici

Structură şi proprietăţi fizico-chimice

NE, E şi DA sunt catecolamine chimice (CA), care se referă în general la toţi compuşii organici care conţin un nucleu catecol (orto-dihidroxibenzen) şi o grupare etilamină (Fig. 16.1). Într-un context fiziologic, termenul înseamnă de obicei DA şi metaboliţii săi NE şi E. E conţine o grupare amino secundară şi trei grupări hidroxil. Folosind potenţialul de

solubilizare polifuncțională și log P (-0,63) calculat al lui E, ne-am aștepta ca molecula să fie polară și solubilă în apă și, într-adevăr, acesta se dovedește a fi cazul.

E este o bază slabă (pKa = 9,9) datorită grupării sale amino alifatice. Este, de asemenea, un acid slab (pKa = 8,7) din cauza grupării sale fenolice hidroxil. Se poate prezice că speciile ionizate (forma cationică) de E la pH fiziologic sunt predominante (log D la pH 7 = - 2,75). Acest lucru explică în mare măsură solubilitatea ridicată în apă a acestui compus, precum și a altor CA. Deoarece log P cu o valoare de la 0 la 3 este o fereastră optimă pentru absorbție, putem prezice că E are o absorbție slabă și o penetrare slabă în sistemul nervos central (SNC).

La fel ca majoritatea fenolilor, grupările funcționale catecol din CA sunt foarte susceptibile la oxidare ușoară. E și NE suferă oxidare în prezența oxigenului (aerului) sau a altor agenți oxidanți pentru a produce un analog de chinonă, care suferă reacții ulterioare pentru a da amestecuri de produse colorate, dintre care unul este adrenocromul (Fig. 16.2). Prin urmare, soluțiile acestor medicamente sunt adesea stabilizate prin adăugarea unui antioxidant (agent reducător), cum ar fi acidul ascorbic sau bisulfitul de sodiu.

E și NE posedă fiecare un atom de carbon chiral; astfel, fiecare poate exista ca o pereche de izomeri enantiomeri. Enantiomerul cu configurația (R) este biosintetizat de organism și posedă activitate biologică. Această configurație (R) a multor altor agenți adrenergici contribuie, de asemenea, la afinitatea lor ridicată pentru adrenoceptorii corespunzători.

Biosinteza

Biosinteza CA și reglarea fiziologică în celulele neuroendocrine au fost revizuite.1 O vedere rezumată a evenimentelor și a ciclului de viață al NE sunt prezentate în Figura 16.3.

CA din celulele neuroendocrine sunt într-o stare de flux constant. Ele sunt continuu sintetizate, eliberate și metabolizate, dar mențin un nivel constant remarcabil în țesuturi. CA sunt larg distribuite la mamifere, iar nivelurile și funcțiile fiziologice ale acestora sunt reglementate în multe locuri. Biosinteza implică o secvență de reacții enzimatice.2 Etapele biosintezei CA și a inhibitorilor enzimatici înrudiți sunt prezentate în Figura 16.4.

Primul pas în biosinteza CA este 3'-hidroxilarea aminoacidului L-tirozină pentru a forma L-dihidroxifenilalanină (l-DOPA). L-tirozina este prezentă în mod normal în circulație și transportată activ în neuronul adrenergic, unde este 3'-hidroxilată de tirozin hidroxilază (TH, tirozin-3-monooxigenază). TH este stereospecific și necesită O2 molecular, Fe2+ și un cofactor tetrahidropteridină. Ca de obicei pentru prima enzimă dintr-o cale de biosinteză, hidroxilarea TH este etapa de limitare a vitezei în biosinteza NE. O dovadă suplimentară că acest pas limitează rata în biosinteza CA este că inhibitorii TH reduc semnificativ NE și DA endogene în creier și NE în inimă, splină și alte țesuturi inervate simpatic. Această enzimă joacă un rol cheie în reglarea biosintezei CA și este, prin urmare, ținta biologică logică a unor medicamente.

Unii inhibitori eficienţi ai TH includ a-metil-p-tirozină, a-metil-3'-iodotirozină şi a-metil-5-hidroxitriptofan. În general, analogii a-metil sunt mai puternici decât analogii nemetilaţi. Majoritatea agenţilor din această categorie acţionează

(textul continuă la pagina 522)

TABELUL 16.1 Medicamentele adrenergice cele mai frecvent utilizate pe bază de prescripţie medicală

*Indică medicamentele adrenergice eliberate pe bază de reţetă în primele 200 pentru 2005.

Figura 16.2 • Oxidarea epinefrinei (E).

Noradrenalina (NE) Epinefrina (E)

Figura 16.4 • Biosinteza catecolaminelor dopamina, norepinefrina si epinefrina.

ca inhibitori competitivi ai TH. a-Metil-p-tirozina (metirozina, Demser, Fig. 16.4) şi esterul său metilic au fost inhibitorii de TH cei mai folosiţi pentru a demonstra efectele exerciţiilor fizice, stresului şi diferitelor medicamente asupra turnover-ului CA şi pentru a reduce formarea de NE la pacienţii cu feocromocitom şi hipertensiune malignă.

TH este un marker fenotipic specific al celulelor producătoare de CA din SNC şi sistemul nervos periferic (PNS). Activitatea TH este atent controlată. De exemplu, stimularea nervului adrenergic duce la activarea unei proteine kinaze care fosforilează TH, crescându-i astfel activitatea.3 În plus, prin inhibarea produsului final, NE reduce semnificativ activitatea TH. Se crede că baza acestei inhibare a feedback-ului este o competiţie între produsul CA şi cofactorul pterina.

Al doilea pas în biosinteza CA este decarboxilarea l-DOPA pentru a da DA, care este un NT important şi un medicament în sine discutat în capitolul 13. Enzima implicată este DOPA decarboxilaza. Deşi iniţial se credea că elimină grupările carboxil numai din L-DOPA, un studiu al preparatelor enzimatice purificate şi al inhibitorilor specifici a demonstrat că DOPA decarboxilaza acţionează asupra tuturor L-aminoacizilor aromatici naturali, inclusiv L-histidina (precursor în biosinteza histaminei), L-tirozina, L-triptofanul şi bioprecursorul

(5-HT) L-fenilalanina în plus față de L-DOPA și L-5-hidroxitriptofan. Prin urmare, această enzimă este mai adecvat denumită L-aromatic aminoacid decarboxilază (AADC). Pe lângă faptul că se găsește în neuronii catecolaminergici, AADC se găsește în concentrații mari în multe alte țesuturi, inclusiv în ficat și rinichi.

În cel mai simplu termen, parkinsonismul poate fi caracterizat ca o deficiență de DA în creier. Astfel, creșterea nivelului creierului de DA ar trebui să amelioreze simptomele. Din păcate, administrarea directă parenterală de DA este inutilă deoarece compusul nu pătrunde în bariera hemato-encefalică (BBB). Cu toate acestea, dozarea orală cu L-DOPA (levodopa, Dopar) ar putea acționa ca un promedicament deoarece a intrat în creier (pe un purtător specific) și apoi a fost decarboxilat la DA acolo. L-DOPA este eficient și scade tremorul și rigiditatea. Din păcate, multe efecte sistemice adverse au fost rezultatul dozelor mari necesare pentru a obține rezultatele dorite. Motivul principal este concentrația relativ mai mare de AADC în sistemul periferic decât în creier. Inhibarea activității periferice AADC prin administrarea concomitentă a unui inhibitor de decarboxilază periferic, cum ar fi carbidopa (încărcat la pH fiziologic), poate crește semnificativ proporția de levodopa care traversează BBB. (vezi capitolul 13).

Al treilea pas în biosinteza CA este hidroxilarea ^- a lanțului lateral a DA pentru a da NE. DA formată în citoplasma neuronului este transportată în mod activ în veziculele de stocare de către un antiportor de protoni cu 12 elice, care se întinde pe membrană, numit transportor vezicular de monoamină (VMAT) și este apoi hidroxilat stereospecific la carbonul ^ la NE din interiorul veziculei de către dopamină ^8-hidroxilază (DBH, dopaminază). NE format este stocat în vezicule până când depolarizarea neuronului inițiază procesul de fuziune a veziculelor cu membrana plasmatică și extrudarea NE în fanta sinaptică. DBH are o specificitate de substrat destul de scăzută și acționează in vitro pe diferite substraturi în afară de DA, hidroxilând aproape orice feniletilamină la feniletanolamina corespunzătoare (de exemplu, tiramină la octopamină, a-metildopamină la a-metilnorepinefrină). O serie de metaboliți analogi structural rezultați pot înlocui NE la terminațiile nervoase noradrenergice și pot funcționa ca NT „false”.

Ultimul pas în biosinteza CA este N-metilarea NE pentru a da E în medula suprarenală. Reacția este catalizată de enzima feniletanolamină-N-metiltransferaza (PNMT). PNMT este o enzimă citosolică, iar donorul de metil S-adenozil metionina (SAM) este necesar pentru N-metilarea NE. Enzima medulară suprarenală are specificitate de substrat destul de scăzută și transferă grupări metil la atomul de azot pe diferite [3-feniletanolamine. Reacția are loc în citoplasma celulară, iar E-ul format este transportat în granulele de depozitare ale celulelor cromafine. Deși PNMT se găsește mai ales în medula suprarenală, există niveluri scăzute de activitate în inimă și creierul mamiferelor. Reglarea acestei enzime în creier nu a fost studiată pe larg, dar se știe că glucocorticoizii reglează activitatea PNMT în glanda suprarenală.

Stocare, eliberare, absorbție și metabolizare

Depozitare și eliberare. Un procent mare din NE prezent este localizat în particulele subcelulare înalt specializate (mai târziu s-au dovedit a fi vezicule sinaptice, dar denumite colocvial granule) în terminațiile nervoase simpatice și celulele cromafine. O mare parte din NE din SNC este, de asemenea, localizată în vezicule similare. Concentrația în vezicule este menținută și de VMAT.

În urma biosintezei și depozitării sale în granule, intrarea Ca2+ în aceste celule are ca rezultat extrudarea NE prin exocitoza granulelor. Secreția declanșată de Ca2+ implică interacțiunea proteinelor moleculare extrem de conservate care conduc la andocarea granulelor la membrana plasmatică și apoi NE este eliberat de la terminațiile nervoase simpatice în fanta sinaptică, unde interacționează cu adrenoceptori presinaptici și postsinaptici specifici, asupra celulei efectoare, care determină un răspuns biochimic, determinând un efect biochimic în cascadă. Simpatomimeticele cu acțiune indirectă și amestecate (de exemplu, tiramină, amfetamine și efedrina) sunt capabile să elibereze transmițătorul stocat de la terminațiile nervoase noradrenergice printr-un proces independent de calciu. Aceste medicamente sunt agoniste slabe (unele sunt inactive) la adrenoceptori, dar sunt substraturi excelente pentru VMAT. Ele sunt absorbite cu avid în terminațiile nervoase noradrenergice de către transportorul de recaptare a NE (NET) responsabil de recaptarea NE în terminalul nervos. În terminația nervoasă, acestea sunt apoi transportate de VMAT în vezicule, deplasând NE, care este ulterior expulzat în spațiul sinaptic prin transport invers prin NET. Acțiunea lor nu necesită exocitoză veziculoasă.

Absorbție. Odată ce NE și-a exercitat efectul asupra receptorilor adrenergici, trebuie să existe mecanisme pentru îndepărtarea NE din sinapsă și încetarea acțiunii sale la receptori. Aceste mecanisme includ (a) recaptarea NE în neuronul presinaptic (reciclare, mecanism major) de către NET și în țesuturile extraneuronale, (b) conversia NE într-un metabolit inactiv și (c) difuzia NE departe de sinapsă. Primele două dintre aceste mecanisme necesită proteine sau enzime de transport specifice și, prin urmare, sunt ținte pentru intervenția farmacologică. De departe, cel mai important dintre aceste mecanisme este reciclarea NE. Acest proces este denumit absorbție-1 și implică un dependent de Na'/Cl

NET transmembranar (TM) care are o afinitate mare pentru NE.4 Acest sistem de recaptare transportă, de asemenea, anumite amine, altele decât NE, în terminalul nervos și poate fi blocat de medicamente precum cocaina și unele dintre antidepresivele triciclice (vezi capitolul 15). Transportori similari, transportorul dopamină (DAT) și transportorul serotoninei (SERT) sunt responsabili pentru recaptarea DA și, respectiv, 5-HT (serotonină), în neuronii care eliberează acești transmițători. O parte din NE care reintră în neuronul simpatic este transportată din citoplasmă în granulele de stocare efectuate de un TM VMAT dependent de H+.5 Acolo, este ținută într-un complex stabil cu adenotrifosfat (ATP) și proteine până când activitatea nervului simpatic sau un alt stimul îl determină să fie eliberat în cleft sinaptic. Anumite medicamente, cum ar fi reserpina, blochează acest transport, împiedicând reumplerea veziculelor sinaptice cu NE și, în cele din urmă, provoacă epuizarea

rezervelor lor de NE a terminalelor nervoase. Prin acest mecanism, reserpina inhibă neurotransmisia la sinapsele adrenergice.

În plus faţă de absorbţia neuronală a NE, există un proces de absorbţie extraneuronală, numit absorbţie-2, cu afinitate relativ scăzută pentru NE. Deşi semnificaţia sa fiziologică este necunoscută, poate juca un rol în dispunerea CA circulante, deoarece CA care sunt absorbite în ţesuturile extraneuronale sunt metabolizate destul de rapid.

Metabolism. Al doilea mecanism de eliminare a CA este metabolismul. Principalele enzime ale mamiferelor de importanţă în metabolismul CA sunt monoaminoxidaza (MAO) şi catecol-O-metiltransferaza (COMT).6,7 Comparaţia celor două enzime este prezentată în Tabelul 16.2.

Atât E cât şi NE sunt inactive oral şi au durate scurte de acţiune din cauza hidrofilităţii lor ridicate, ionizării şi dezactivării metabolice extinse de primă trecere de către COMT şi MAO. Lipsa specificităţii de substrat a COMT şi MAO se manifestă în metabolismul NE şi E, prezentat în Figura 16.5. Nu numai că atât MAO, cât şi COMT folosesc NE şi E ca substraturi, dar fiecare acţionează şi asupra metaboliţilor produşi de celălalt. Medicamentele care sunt catecoli sunt supuse metabolismului de către COMT, în timp ce medicamentele cu grupări N-metil-amino amino nesubstituite sau secundare sunt adesea substraturi pentru MAO.

Prima enzimă de importanţă în metabolismul CA în neuronii adrenergici ai creierului uman şi a ţesuturilor periferice este MAO. MAO dezaminează oxidativ CA-urile la aldehidele lor corespunzătoare, care sunt oxidate rapid la acidul corespunzător de către enzima aldehid dehidrogenază (AD). În unele circumstanţe, aldehida este redusă la glicol de către aldehida reductază (AR). Pentru

De exemplu, NE este dezaminat oxidativ de către MAO pentru a da 3',4'-dihidroxifenilglicolaldehidă (DOPGA), care apoi este redusă de Ar la 3',4'-dihidroxifeniletilen glicol. În primul rând, acest metabolit de glicol este eliberat în circulaţie, unde este supus metilării de către COMT pe care îl întâlneşte în ţesuturile nonneuronale. Produsul de metilare, 3'-metoxi-4'-hidroxifeniletilen glicol, este oxidat de alcool dehidrogenază şi AD pentru a da acid 3'-metoxi-4'-hidroximandelic. Acest metabolit este denumit în mod obişnuit acid vanililmandelic (VMA) şi este produsul final major al mai multor căi ale metabolismului NE. O estimare a turnover-ului CA poate fi obţinută din analiza de laborator a metaboliţilor totali (uneori denumiţi VMA şi metanefrine) în proba de urină de 24 de ore. În dezaminarea oxidativă a NE şi E la situsurile extraneuronale, cum ar fi ficatul, aldehida formată este oxidată de obicei de AD pentru a da acid 3,4-dihidroximandelic (DOMA). Inhibitorii MAO (IMAO) previn dezaminarea catalizată de MAO a NE, DA şi 5-HT după recaptarea lor în terminalul nervos din fanta sinaptică. Ca rezultat, o concentraţie mai mare de NT va fi stocată în vezicule şi va deveni disponibilă pentru eliberare de la terminalele presinaptice la cerere. Antidepresivele precum fenelzina (Nardil), izocarboxazida (Marplan) şi tranilcipromina (Parnate) sunt IMAO.

Există două tipuri de MAO, iar acestea prezintă selectivitate diferită pentru substrat.8 MAO-B metabolizează în primul rând DA şi astfel inhibitorii MAO-B ar tinde să păstreze DA cerebrală şi să fie eficienţi de la sine şi/sau să potenţeze levodopa. Selegilina (Eldepryl) este un inhibitor specific MAO-B şi prelungeşte durata şi creşte eficacitatea levodopei. Medicamentul este promiţător, probabil ca adjuvant la levodopa sau la pacienţii refractari la levodopa.

Înţelegerea metabolismului CA poate fi importantă în gestionarea anumitor terapii medicamentoase şi poate chiar ajuta la diagnosticare. De exemplu, modificările rezultate din medicamente pot indica succesul unui tratament. Nivelurile de metilhidroxifenilglicoaldehidă (MOPEG) din lichidul cefalorahidian (LCR) sunt indicative ale nivelurilor de NE. Aşa cum pot fi legate de intensitatea depresiei, gradul de îmbunătăţire aşteptat cu antidepresive poate fi monitorizat în săptămânile pe care le poate dura până când simptomele clinice se ameliorează. Un nivel LCR de acid homovanilic (HVA, metabolitul major al DA cerebrală, care este o contrapartidă a metabolitului final al NE) este, de înţeles, scăzut în parkinsonism.

A doua enzimă de importanţă în metabolismul CA este COMT care O-metilează grupa 3'-OH de CA şi le face inactive. Metilarea prin COMT are loc aproape

TABELUL 16.2 Comparaţia MAO şi COMT

Figura 16.5 • Metabolismul norepinefrinei şi adrenalinei de către MAO şi COMT.

exclusiv pe grupa meta-OH a catecolului, indiferent dacă catecolul este NE, E sau unul dintre produşii metabolici. De exemplu, acţiunea COMT asupra NE şi E dă normetanefrine şi, respectiv, metanefrină. Apare astfel un model convergent al metabolismului NE şi E în care acidul 3'-metoxi-4'-hidroximandelic (VMA) şi 3'-metoxi-4'-hidroxifeniletilen glicol sunt produse finale comune, indiferent dacă prima etapă metabolică este oxidarea prin MAO sau O-metilarea prin COMT. La pacienţii cu tumori ale ţesutului cromafin care secretă aceste amine (o cauză rară a hipertensiunii arteriale), excreţia urinară de VMA este crescută semnificativ şi este folosită ca test de diagnostic pentru această afecţiune.

În condiţii normale, VMA este principalul metabolit urinar al NE, deşi cantităţi substanţiale de 3'-metoxi-4'-hidroxifeniletilenglicol sunt excretate împreună cu cantităţi variate de alţi metaboliţi, atât sub formă liberă, cât şi sub formă de conjugaţi sulfat sau glucuronid (nu sunt prezentate în scheme). E endogen este excretat în principal sub formă de metanefrină şi VMA. Aceste căi de metabolism sunt, de asemenea, importante pentru medicamentele care sunt analogi structurali ai NE. Tolcapone (Tasmar) şi entacapone (Comtan) sunt inhibitori COMT disponibili în prezent.

CA eliberate fie de la terminalele nervoase noradrenergice, fie de la medula suprarenală sunt recunoscute şi se leagă de molecule specifice receptorului de pe membrana plasmatică a celulelor neuroefectoare. Aceste interacţiuni ligand receptori produc un răspuns fiziologic. Multe celule posedă acești receptori, iar legarea unui agonist va determina, în general, organismul să răspundă într-o manieră de luptă sau de fugă. De exemplu, ritmul cardiac va

creşte şi pupilele se vor dilata, energia va fi mobilizată şi fluxul sanguin va fi deviat de la alte organe către muşchiul scheletic.

0 RECEPTORI ADRENEGICI

Subtipuri de receptori adrenergici

Receptorii de membrană transferă informaţii din mediu în interiorul celulei. Câteva molecule semnal nepolar, cum ar fi estrogenii şi alţi hormoni steroizi, sunt capabili să difuzeze prin membranele celulare şi, prin urmare, să intre în celulă. Cu toate acestea, majoritatea moleculelor de semnalizare, cum ar fi CA sunt prea polare pentru a trece prin membrană şi nu sunt disponibile sisteme de transport adecvate. Astfel, informaţia pe care o prezintă trebuie să fie transmisă prin membrana celulară fără ca moleculele însele să intre în celulă. O proteină receptor asociată membranei, cum ar fi receptorii adrenergici, îndeplineşte adesea funcţia de transfer de informaţii prin membrană.

În 1948, Ahlquist9 a propus şi desemnat adrenoceptorii a- şi jB- pe baza sensibilităţii lor aparente la medicamente. Diversele răspunsuri fiziologice ale CA sunt mediate prin adrenoceptori a1-, «2- şi ^-, care sunt împărţiţi în continuare în Q1A, «1B, «1D, «2A, «2B, «2C, jSi, ^2 şi ft». Toate aparţin

la superfamilia receptorilor cuplaţi cu proteinele de reglare a nucleotidelor de guanină (G) (proteina G) (GPCR), care au regiuni elicoidale cu şapte transmembranare (7TM). Elucidarea caracteristicilor acestor receptori şi a căilor biochimice şi fiziologice pe care le reglează a sporit înţelegerea noastră a efectelor aparent contradictorii şi variabile ale CA asupra diferitelor sisteme de organe. Deşi sunt legaţi din punct de vedere structural, diferiţi receptori reglează procese fiziologice distincte prin controlul sintezei sau eliberării diferiţilor mesageri secundi. Un factor important în răspunsul oricărei celule sau organ la medicamentele adrenergice este densitatea şi proporţia adrenoceptorilor a şi ^. De exemplu, NE are o capacitate relativ mică de a creşte fluxul de aer bronşic, deoarece receptorii din muşchiul neted bronşic sunt în mare parte de subtipul ^2. În schimb, izoproterenolul (ISO) şi E sunt bronhodilatatoare puternice.

Diferitele tipuri şi subtipuri de adrenoceptori nu sunt distribuite uniform cu anumite ţesuturi care conţin mai multe dintr-un tip decât altul. Tabelul 16.3 descrie diferite ţesuturi pe care le predomină, tipurile de adrenoceptori, rezultatul activării acestor receptori şi principalele utilizări terapeutice ale agoniştilor şi antagoniştilor adrenergici. Utilizarea clinică a medicamentelor selective pentru receptori devine evidentă atunci când se iau în considerare subtipurile de adrenoceptori şi locaţiile acestora.

a1-Agonişti ca vasoconstrictori şi decongestionanţi nazale. În vasele de sânge, efectul principal este vasoconstricţia. Vasele de sânge cu „1-receptori sunt prezente în piele şi în timpul răspunsului de luptă sau de zbor, vasoconstricţia are ca rezultat scăderea fluxului sanguin către acest organ. Acest lucru explică faptul că pielea unui individ pare palidă atunci când este speriată. Agoniştii care acţionează selectiv asupra «1-receptorilor provoacă vasoconstricţie şi astfel pot fi utilizaţi alături de anestezice

locale în stomatologie pentru a localiza şi prelungi efectul asupra anesteziculuı la locul injectării. Se mai folosesc ca decongestionante nazale (vasoconstricţia mucoaselor) şi pentru creşterea tensiunii arteriale (vasoconstricţia vaselor de sânge) în şoc.

^-Antagonişti pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Deoarece «1-agoniştii sunt vasoconstrictori şi hipertensivi, «1-antagoniştii ar fi de aşteptat să fie vasodilatatori şi hipotensivi cu implicaţii clare în tratarea hipertensiunii arteriale. În mod similar, ei ar trebui să blocheze receptorul «1A din muşchiul neted al prostatei şi să relaxeze muşchiul, cu implicarea în tratarea hiperplaziei benigne de prostată (HBP).

a2-Agonişti pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. a2- Agoniştii (de exemplu, clonidina) acţionează la nivelul SNC pentru a scădea fluxul simpatic către periferie, ducând la scăderea eliberării NE la nivelul terminalului nervos simpatic şi, prin urmare, la relaxarea muşchiului neted vascular.

01-Blocante pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, anginei şi anumitor aritmii cardiace. Activarea receptorilor ^1- din inimă determină o creştere a ratei şi a forţei de contracţie şi ar trebui să se aştepte ca blocanţii ^ să încetinească ritmul cardiac şi să scadă forţa de contracţie. Sunt utilizate în tratarea hipertensiunii arteriale, a anginei pectorale şi a anumitor aritmii cardiace.

p2-Agonişti pentru tratamentul astmului şi travaliului prematur. O utilizare clinică majoră a agoniştilor adrenergici este în tratamentul astmului. Activarea receptorilor ^ relaxează muşchii netezi din bronhii, dilatând şi deschizând astfel căile respiratorii. În mod similar, activarea receptorilor ^ în uter relaxează muşchiul şi unii ^2-agonişti sunt astfel utilizaţi pentru a inhiba contracţiile uterine.

a-Receptorii adrenergici

Subtipurile de adrenoceptori şi sistemele lor efectoare sunt rezumate în Tabelul 16.4. La începutul anilor 1970, descoperirea că anumiţi agonişti şi antagonişti adrenergici prezentau diferite grade de selectivitate pentru receptorii presinaptici şi postsinaptici a condus la propunerea ca receptorii postsinaptici să fie desemnaţi1 şi ca receptorii presinaptici să fie denumiţi ca funcţia de clasificare a receptorilor. a propus în care „^receptorii au fost desemnaţi ca fiind cei care erau excitatori, în timp ce „2-receptorii pretins mediat răspunsurile inhibitoare.11 Evoluţiile ulterioare au relevat, totuşi, că atât „1- şi „2-receptorii ar putea fi fie presinaptici, fie postsinaptici şi fie excitatori, fie inhibitori în răspunsurile lor. Cu toate acestea, semnificaţia fiziologică a „2-receptorilor postsinaptici este mai puţin înţeleasă.12

Metodele farmacologice şi biologice moleculare au arătat că este posibil să se subdivizeze receptorii «1- şi «2-în subtipuri suplimentare. Receptorii «1 şi a2 au fost împărţiţi fiecare în cel puţin trei subtipuri, care au fost desemnate «1A, «1B, «1D şi, respectiv, «2A, «2B, «2C».13-15».

Ambele subtipuri de receptori aparţin unei superfamilii de receptori membranari a căror structură generală constă din segmente elicoidale 7TM «. Interacţiunea medicamentelor adrenergice şi a receptorilor modifică structura terţiară sau cuaternară a receptorului, inclusiv domeniul intracelular. Aceste modificări structurale nu sunt suficiente pentru a produce un răspuns adecvat, deoarece sunt limitate la un număr mic de molecule receptor din membrana celulară. Informaţiile întruchipate de cAs sau medicamente, care acţionează ca mesageri primari, trebuie transduse în activitate în aval care poate modifica biochimia celulei. Mecanismele de transducţie a semnalului implică cuplarea la proteinele G. Fiecare proteină G este un heterotrimer constând din subunităţile «-, ^- şi y şi este clasificată pe baza subunităţilor a distinctive. Proteinele G de o importanţă deosebită pentru funcţia adrenoceptorului includ Gs, proteina G stimulatoare a adenilil ciclazei (AC); Gi, proteina G inhibitoare a AC; şi Gq, receptorii de cuplare a proteinei la fosfolipaza C (PLC).

Receptorii a şi ^8 diferă unul de celălalt prin structurile, funcţiile şi prin sistemul de mesager al doilea care este afectat.16,17 Stimularea receptorilor ay are ca rezultat reglarea sistemelor efectoare multiple. Un mod primar de transducţie a semnalului implică (a) activarea căii Gq-PLC-IP3-Ca2+ şi (b) activarea altor căi sensibile la Ca2+ şi la calmodulină, cum ar fi kinazele CaM. Subtipul receptorului ay este cuplat la enzima PLC printr-un Gq. Când este stimulat prin activarea receptorului ay, PLC hidrolizează fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat (PIP2) pentru a da mesagerii secundi inozitol-1,4,5-trifosfat (IP3) şi 1,2-diacilglicerol (DAG). În muşchiul neted, IP3 stimulează eliberarea de Ca2+ din reticulul sarcoplasmatic, rezultând o creştere a nivelului de calciu intracelular liber. Creşterea calciului intracelular liber este corelată cu contracţia muşchilor netezi, în timp ce DAG activează protein kinaza C (PKC), care fosforilează proteinele şi poate induce contracţii cu dezvoltare lentă ale muşchiului neted vascular (Fig. 16.6).

Vasoconstricţia este de obicei iniţiată de deschiderea canalelor de Ca2+ de tip L dependente de tensiune în sarcolemă în timpul depolarizării membranei plasmatice, care mediază fluxul de Ca2+ în citoplasmă. Intrarea Ca2+ în celulă activează calmodulina (CaM). Complexul Ca2+-CaM activează kinaza lanţului uşor al miozinei (MLCK) pentru a fosforilează lanţul uşor al miozinei (miozină-LC). Miozina-LC fosforilată interacţionează cu actina pentru a forma punţi încrucişate actină-miozină, un proces care iniţiază contracţia celulelor musculare netede vasculare. Constricţia vasculară determină astfel creşterea tensiunii arteriale. În schimb, relaxarea este o serie coordonată de paşi care acţionează pentru defosforilarea şi, prin urmare, inactivarea miozinei-LC.

Activarea receptorilor ay duce la o reducere a activităţii catalitice a AC, care, la rândul său, are ca rezultat o scădere a nivelurilor intracelulare de adenozin monofosfat ciclic (cAMP) (Fig. 16.7). Inhibarea AC mediată de receptorul ay este reglată de Gi.

«-Receptorii SNC şi în ţesuturile periferice îndeplinesc o serie de funcţii fiziologice importante.16 În special, «-receptorii sunt implicaţi în controlul sistemului cardiovascular. De exemplu, constricţia muşchiului neted vascular este mediată de ambii receptori postjoncţionali „1- şi „2-, deşi receptorul predominant care mediază acest efect este „1.18 În inimă, activarea receptorilor „1" are ca rezultat un răspuns inotrop selectiv cu puţină sau

deloc modificarea frecvenţei cardiace. efecte cronotrope. În creier, activarea receptorilor a2 postjoncționali reduce fluxul simpatic din SNC, care, la rândul său, determină o scădere a tensiunii arteriale.20 Receptorul „2 prototip” este receptorul presinaptic „găsit pe neuronul simpatic terminal. neuron. Receptorii a2 nu numai că joacă un rol în reglarea eliberării de NE, dar reglează și eliberarea altor NT, cum ar fi acetilcolina și serotonina. Atât receptorii «1- și a2-receptorii joacă, de asemenea, un rol important în reglarea mai multor procese metabolice, cum ar fi secreția de insulină și glicogenoliza.22

^-Receptorii adrenergici

Au fost donate trei subtipuri de receptori ^, inclusiv ^1, j82 și j83. În 1967, Lands et al.23 au sugerat că receptorii ^ ar putea fi subdivizați în [31 și [32 tipuri. Șaptesprezece ani mai târziu, Arch și colab.24 au identificat un al treilea subtip de receptor ^8 în țesutul adipos maro desemnat subtipul fi3.13 Toți receptorii «1-, ^1-, j82- și ^» relevanţi clinic sunt postsinaptici.

Fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat (PIP2) 1,2-Diacilglicerol (DAG) Inozitol-1,4,5-trifosfat (IP3)

PKC —PKC* (activat) „”

Eliberarea de Ca2+ din reticulul endoplasmatic

T intracelular [Ca2+]

Ca2+-CaM

*

MLCK* MLCK

Actină |

Î BP — Vasoconstricţie — Punţi încrucişate actină-miozină Miozină-LC-© Myosin-LC

Figura 16.6 • Mecanismul de transducţie a semnalului mediată de receptor ^.

receptori care sunt legaţi de stimularea proceselor biochimice din celula postsinaptică. Funcţia receptorilor jS presinaptici este, totuşi, neclară. Subtipurile de receptori adrenergici jB diferă, de asemenea, în ceea ce priveşte ordinea de rang al potenţei agoniştilor receptorilor adrenergici NE, E şi ISO (Tabelul 16.4).

Utilizarea agoniştilor jB2 ca bronhodilatatori şi a blocanţilor jB1 sau jBi/B2 ca antihipertensive este bine stabilită. Receptorii jB 1 sunt localizaţi în principal în inimă, unde mediază efectele inotrope şi cronotrope pozitive ale CA. Ele se găsesc şi pe celulele juxtaglomerulare ale rinichilor, unde sunt implicate în creşterea secreţiei de renină. Receptorii ^2 sunt localizaţi pe muşchiul neted din tot corpul, unde sunt implicaţi în relaxarea muşchiului neted, producând efecte precum bronhodilataţia şi vasodilataţia. Se găsesc şi în ficat, unde favorizează glicogenoliza. Receptorul ^ este situat pe ţesutul adipos brun şi este implicat în stimularea lipolizei.

Toţi cei trei receptori jB sunt cuplati la AC, ceea ce catalizează conversia ATP în cAMP (Fig. 16.7). Această cuplare se face prin intermediul proteinei G Gs.25,26 În absenţa unui agonist, guanozin difosfatul (GDP) este legat reversibil de proteina Gs. Interacţiunea agonistului cu receptorul determină o modificare conformaţională a receptorului, care scade afinitatea proteinei Gs pentru GDP şi concomitent creşte afinitatea pentru guanozin trifosfat (GTP). Subunitatea ca a complexului de proteină Gs se disociază de complexul terţiar de proteină receptor-G şi apoi se leagă şi activează AC.

Funcţia intracelulară a cAMP al doilea mesager este activarea proteinelor kinazelor, care fosforilează proteinele specifice, modificându-le astfel funcţia.27 Acţiunea cAMP este

încheiată de o clasă de enzime cunoscute sub numele de fosfodiesteraza (PDE) care catalizează hidroliza cAMP în AMP (Fig. 16.7) şi este legată de mecanismul cafelinei şi de acţiunea cafelinei.

Clonarea genei şi ADN-ului complementar (ADNc) pentru receptorul ^ de mamifer a făcut posibilă explorarea relaţiilor structură-funcţie ale receptorului.28 Prin astfel de studii ale mutaţiilor punctuale unice, a

S-a propus că situsul de legare a agonistului adrenergic se află în regiunile care se întind TM, în timp ce regiunile citoplasmatice ale receptorului interacţionează cu proteina Gs. în mod specific, restul de acid aspartic 113 din regiunea transmembranară III (TM-III) acţionează ca contraion al grupării amino cationice a agonistului adrenergic. Acest reziduu de acid aspartic se găseşte nu numai într-o poziţie comparabilă în toţi ceilalţi adrenoceptori, ci şi în alte GPCR cunoscute care leagă substraturi cu azot încărcat pozitiv în structura lor. Două resturi serină, la poziţiile 204 şi 207 în TM-V, formează legături H cu grupările catecol OH ale agoniştilor adrenergici. Se crede că grupul jB-OH de agonişti adrenergici formează o legătură H cu lanţul lateral al asparaginei 293 în TM-VI, în timp ce reziduul de fenilalanină din poziţia 290 din acelaşi TM-VI se crede că interacţionează cu inelul catecol (Fig. 16.8). Deoarece serina se află în a cincea regiune care se întinde pe membrană şi acidul aspartic este în a treia, este probabil ca CA-urile să se lege paralel cu planul membranei, formând o punte între cele două regiuni care se întind TM.

Tehnicile biologice moleculare au demonstrat existenţa polimorfismului receptorilor adrenergici atât pentru receptorii a- cât şi pentru receptorii ^. Se postulează că astfel de polimorfisme pot fi un factor important în spatele diferenţelor individuale în răspunsurile la medicamentele care acţionează la aceşti receptori. În plus, poate exista o asociere între polimorfismele genelor receptorilor adrenergici şi stările de boală.29

O DROGURI CARE AFECTEAZĂ NEUROTRANSMISIA ADRENERGICĂ

Medicamente care afectează biosinteza catecolaminelor

Metirozină (a-Metil-L-tirozină, Demser). Deşi inhibarea oricăreia dintre cele trei enzime implicate în biosinteza CA ar trebui să scadă CA, inhibitorii primei şi ai enzimei limitatoare de viteză TH ar fi cei mai eficienţi. Ca atare, metirozina este un inhibitor competitiv mult mai eficient al producţiei de E şi NE decât agenţii care inhibă oricare dintre celelalte enzime implicate în biosinteza CA. Este adesea posibil să „păcăliţi" enzimele să accepte un substrat similar structural şi nenatural, cum ar fi metirozina. Metirozina diferă structural de tirozină numai în prezenţa unei grupări ^-metil (Fig. 16.9). Este un exemplu de inhibitor de biosinteză CA în uz clinic.30 Deşi metirozina este utilizată ca amestec racemic, izomerul (-) este cel care posedă activitatea inhibitoare. Metirozina, care se administrează pe cale orală în doze variind de la

Figura 16.8 • Model de situsuri de legare jB2-AR: Ilustraţie a ipotezei Easson-Stedman reprezentând interacţiunea a trei grupuri farmacoforice critice de norepinefrină cu zonele de legare complementare pe receptorul adrenergic, aşa cum sugerează studiile de mutageneză direcţionată.

CO2H

nh2

HO

Metirozină (Metil tirozină, log P = 0,73, un inhibitor al TH): pb

L-tirozina (un precursor al NE şi un substrat al TH)

Figura 16.9 • Mecanismul de acţiune al metirozinei.

Figura 16.10 • Activarea metabolică a a-metil-m-tirozinei la metaraminol.

1 până la 4 g/zi, este utilizat în principal pentru managementul preoperator al feocromocitomului, tumori cu celule cromafine care produc cantităţi mari de NE şi E. Deşi aceste tumori medulare suprarenale sunt adesea benigne, pacienţii suferă frecvent episoade hipertensive. Metirozina reduce frecvenţa şi severitatea acestor episoade prin scăderea semnificativă a producţiei de CA (35%-80%). Medicamentul este polar (log P = 0,73) şi se excretă în principal nemodificat în urină. Datorită solubilităţii sale limitate în apă cauzată de legarea intramoleculară a ionilor zwitter, cristaluria este un potenţial efect secundar grav. Poate fi minimizat prin menţinerea unui volum zilnic de urină mai mare de 2 L. Inhibitorii sintezei CA au o utilitate clinică limitată deoarece astfel de agenţi inhibă nespecific formarea tuturor CA şi duc la multe efecte secundare. Sedarea este cel mai frecvent efect secundar al acestui medicament.

Un exemplu similar este utilizarea a-metil-m-tirozinei în tratamentul şocului. Diferă structural de metirozină numai prin prezenţa m-OH în loc de p-OH în metirozină. Acest aminoacid nenatural este acceptat de enzimele căii de biosinteză şi transformat în metaraminol (un ^-agonist), aşa cum se arată (Fig. 16.10).

Inhibitorii AADC (de exemplu, carbidopa) s-au dovedit a fi utili din punct de vedere clinic, dar nu ca modulatori ai transmiterii adrenergice periferice. Mai degrabă aceşti agenţi sunt utilizaţi pentru a inhiba metabolismul medicamentului L-DOPA administrat în tratamentul bolii Parkinson (Capitolul 13).

Medicamente care afectează stocarea şi eliberarea catecolaminei

Reserpină (un depletor NT). Reserpina, un medicament prototip şi important din punct de vedere istoric, este un alcaloid indolic obținut din rădăcina Rauwolfia serpentina găsită în India. Aşa cum este tipic pentru mulți alcaloizi indolici, reserpina este susceptibilă la descompunere prin lumină şi oxidare. Rezerpina este metabolizată pe scară largă prin hidroliza funcției esterului la poziția 18 şi dă rezerpat de metil şi acid 3,4,5-trimetoxibenzoic. Nu numai că epuizează stocarea veziculelor de NE în neuronii simpatici din SNP, neuronii SNC şi E în medula suprarenală, dar epuizează şi stocarea de serotonine şi DA în neuronii respectivi din creier. Reserpina se leagă extrem de strâns cu şi blochează VMAT care transportă NE şi alte amine biogene din citoplasmă în veziculele de stocare.31 Astfel, în neuronii simpatici, NE, care în mod normal este transportat în veziculele de stocare, este în schimb metabolizat de MAO mitocondrial în citoplasmă. În plus, există o pierdere treptată a NE stocată în vezicule, deoarece este utilizată prin eliberarea rezultată din activitatea nervului simpatic, astfel încât veziculele de stocare devin în cele din urmă disfuncționale. Rezultatul final este o epuizare a NE în neuronul simpatic. Efecte analoge sunt observate în medula suprarenală cu E şi cu 5-HT în neuronii serotoninergici.

Când reserpina este administrată pe cale orală, efectul său maxim este observat după câteva săptămâni. Un efect susţinut de până la câteva săptămâni este observat după administrarea ultimei doze. Acest lucru se datorează faptului că legarea strânsă a rezerpinei de veziculele de depozitare continuă pentru un timp prelungit, iar recuperarea funcţiei simpatice necesită sinteza de noi vezicule pe o perioadă de zile până la săptămâni după întreruperea medicamentului. Cele mai multe efecte adverse ale rezerpinei (log P = 4,37) sunt cauzate de efectele SNC, deoarece intră cu uşurinţă în SNC. Sedarea şi incapacitatea de a se concentra sau de a efectua sarcini complexe sunt cele mai frecvente efecte adverse. Mai gravă este depresia psihotică ocazională care poate duce la sinucidere, care susţine teoria monoaminei a patologiei depresiei. Agenţii cu mai puţine efecte secundare au înlocuit în mare măsură rezerpina în uz clinic.

Rezerpină (Log P = 4,37, Log D = 3,93)

fragment guanidino

HN

Guanetidină pKa = 13,43 Fără activitate SNC

Guanetidina (Ismelin) şi guanadrelul (Hylorel) sunt rareori antihipertensive active orale. Medicamentele de acest tip intră în neuronul adrenergic prin procesul de absorbţie-1 şi se acumulează în veziculele de stocare neuronale. Acolo se leagă de veziculele de stocare şi stabilizează membranele veziculelor de stocare neuronale, făcându-le mai puţin sensibile la impulsurile nervoase. Capacitatea veziculelor de a fuziona cu membrana neuronală este, de asemenea, diminuată, rezultând inhibarea eliberării NE în fanta sinaptică ca răspuns la un impuls neuronal şi scăderea generalizată a tonusului simpatic. Administrarea pe termen lung a unora dintre aceşti agenţi poate produce, de asemenea, o epuizare a rezervelor de NE în neuronii simpatici.

Ambele medicamente blocante neuronale posedă o porţiune guanidino [CNHC(=NH)NH2], care este ataşată fie unui inel hexahidroazocinil legat de o grupare etil ca în guanetidină, fie unui inel dioxaspirodecil legat de o grupare metil ca în guanadrel. Prezenţa grupării guanidino mai bazice (pKa > 12) decât gruparea amino obişnuită în aceste medicamente înseamnă că la pH fiziologic, acestea sunt în esenţă complet protonate. Astfel, aceşti agenţi nu intră în SNC. Ca urmare, acest medicament nu are niciunul dintre efectele centrale observate cu multe dintre celelalte agenţi antihipertensivi descrişi în acest capitol. Guanetidina conţine doi atomi bazici de azot cu valori pKa de 9,0 şi 13,43 şi, prin urmare, poate forma monosulfat de guanetidină (C10H22N4 • H2SO4) sau sulfat de guanetidină [(Ci0H22N4)2 • H2SO4].

Deşi guanetidina şi guanadrelul au practic acelaşi mecanism de acţiune asupra neuronilor simpatici, ele diferă prin proprietăţile lor farmacocinetice. De exemplu, deşi guanetidina se absoarbe incomplet după administrarea orală (3%-50%), guanadrelul este bine absorbit, cu o biodisponibilitate de 85%.32 Aceşti doi agenţi diferă şi în ceea ce priveşte timpul de înjumătăţire: Guanetidina are un timp de înjumătăţire de aproximativ 5 zile, în timp ce guanadrelul are un timp de înjumătăţire de 12 ore. Ambii agenţi sunt metabolizaţi parţial (-50%) de către ficat şi ambii sunt utilizaţi pentru a trata hipertensiunea moderată până la severă, fie singure, fie în combinaţie cu un alt agent antihipertensiv.

0 AGENŢI SIMPATHOMIMETIC

Agenţii simpatomimetici produc efecte asemănătoare cu cele produse de stimularea sistemului nervos simpatic. Aceştia pot fi clasificaţi ca agenţi care produc efecte printr-un mecanism de acţiune direct, indirect sau mixt. Agenţii cu acţiune directă provoacă un răspuns simpatomimetic prin interacţiunea directă cu receptorii adrenergici. Agenţii cu

acţiune indirectă produc efecte în primul rând determinând eliberarea de NE de la terminalele nervoase adrenergice; NE care este eliberat de agentul cu acţiune indirectă activează receptorii pentru a produce răspunsul. Compuşii cu un mecanism mixt de acţiune interacţionează direct cu receptorii adrenergici şi provoacă indirect eliberarea de NE. După cum este descris mai târziu, mecanismul prin care un agent îşi produce efectul simpatomimetic este strâns legat de structura sa chimică.

Simpatomimetice cu acţiune directă

RELATII STRUCTURA-ACTIVITATE

Rezumatul relaţiilor structură-activitate (SAR) este prezentat în Figura 16.11. Revizuirile cuprinzătoare ale SAR-urilor a- şi ^-agoniştilor şi antagoniştilor33-35 au acoperit evoluţiile acestora la sfârşitul anilor 1980. Structura părinte cu caracteristicile comune pentru multe dintre medicamentele adrenergice este jB-feniletilamina. Modul în care fl-feniletilamina este substituită pe poziţiile meta şi para ale inelului aromatic, pe poziţiile amino (R1) şi pe poziţiile rv-, (R2)- şi ^ ale lanţului lateral de etilamină influenţează nu numai mecanismul lor de acţiune, selectivitatea receptorului, ci şi absorbţia lor, activitatea orală, metabolismul, degradarea acţiunii şi astfel (DOA). Pentru aminele simpatomimetice cu acţiune directă, activitatea maximă este observată în derivaţii de fl-feniletilamină care conţin (a) un catecol şi (b) o grupare (1R)-OH pe porţiunea de etilamină a moleculei. Astfel de caracteristici structurale sunt observate în compuşii prototipici cu acţiune directă NE, E şi ISO. SAR-urile sunt susţinute de modelul studiilor de legare jB2-AR (Fig. 16.8).

Izomerie optică. Un factor critic în interacţiunea agoniştilor adrenergici cu receptorii lor este stereoselectivitatea. Înlocuirea fie cu carbon-1, fie cu carbon-2 dă izomeri optici. (1R,25) izomerii par configuraţia corectă pentru activitatea cu acţiune directă. Pentru CA, enantiomerul mai puternic are configuraţia (1R). Acest enantiomer este de obicei de câteva 100 de ori mai puternic decât enantiomerul cu configuraţia (15). Se pare că pentru toţi agoniştii cu acţiune directă, derivaţi de feniletilamină, care sunt similari structural cu NE, enantiomerul mai puternic este capabil să asume o conformaţie care are ca rezultat aranjarea în spaţiu a grupării catecol, grupării amino şi grupării (1R)-OH într-un mod asemănător cu cel al (1R)-NE. Această explicaţie a stereoselectivităţii se bazează pe presupusa interacţiune a acestor trei grupuri farmacoforice critice cu trei zone de legare complementare pe receptor şi este cunoscută sub numele de ipoteza Easson-Stedman.17,36 Această interacţiune în trei puncte este susţinută de studiile de mutageneză direcţionată28 asupra receptorului adrenergic şi este ilustrată în Figura 168.

Structura necesară pentru activitate:

Figura 16.11 • Relaţia structură-activitate a agoniştilor adrenergici de feniletilamină.

Separarea inelului aromatic şi a grupului amino. De departe, cea mai mare activitate adrenergică are loc atunci când doi atomi de carbon separă inelul aromatic de gruparea amino. Această regulă se aplică cu câteva excepţii pentru toate tipurile de activităţi.

R1, Substituţia pe azotul amino determină selectivitatea receptorilor a- sau ft. Amina este în mod normal ionizată la pH fiziologic. Acest lucru este important pentru activitatea agonistului direct, deoarece înlocuirea azotului cu carbon are ca rezultat o scădere mare a activităţii. Activitatea este de asemenea afectată de numărul de substituenţi ai azotului. Aminele primare şi secundare au activitate adrenergică bună, în timp ce aminele terţiare şi sărurile cuaternare de amoniu nu au. Natura substituentului amino afectează, de asemenea, dramatic selectivitatea receptorului compusului. Pe măsură ce dimensiunea substituentului de azot creşte, activitatea agonistului receptorului ^ scade în general şi activitatea agonistului receptorului jB creşte. Astfel, NE are mai multă „-activitate decât ^-activitate şi E este un agonist puternic la receptorii „-, /31- şi ^2-. ISO, totuşi, este un puternic /31- şi ^2-agonist, dar are o afinitate mică pentru receptorii a.

Izoproterenol (ISO) A/-t-butilnorepinefrină (Colterol) agonişti p1 şi p2

agonist p neselectiv agonist p2 selectiv

Extensie analogică

Interacţiune suplimentară obligatorie

Efedrina (Log P = 1,05) Metamfetamina (Log P = 1,97) (1R, 2S)-oc-Metilnorepinefrină

mai multă activitate a şi p mai puţin izomer activ cu activitate a şi p

mai puţin lipofil mai puţin activitate SNC mai lipofil mai mult activitate SNC agonist selectiv oc2

Natura substituenţilor poate afecta, de asemenea, selectivitatea receptorilor ^1- şi jB2-. În câteva cazuri, s-a demonstrat că o grupare N-tert-butil care direcţionează ^2 măreşte selectivitatea ^. De exemplu, N-tert-butilnorepinefrina (Colterol) este de 9 până la 10 ori mai puternică ca agonist la receptorii ^ traheali decât la receptorii ^ cardiaci. Aceste rezultate indică faptul că receptorul jB are un buzunar de legare lipofil mai mare adiacent reziduului de acid aspartic care leagă amină decât o fac receptorii. Creşterea lungimii lanţului alchil nu oferă niciun avantaj, dar dacă o grupare funcţională polară este plasată la capătul grupării alchil, situaţia se schimbă. În special, adăugarea unei grupări fenol la capătul unui lanţ alchil C2 are ca rezultat o creştere dramatică a activităţii, indicând faptul că a fost accesată o regiune de legare extra polară, care poate lua parte la legarea H. Experimentele au arătat că activitatea analogului de extensie este astfel crescută cu un factor de 800. Pe măsură ce R1 devine mai mare decât gruparea butil, acesta poate furniza compuşi cu activitate de „1-blocare (de exemplu, tamsulosin şi labetalol). Substituenţii mari

de pe gruparea amino protejează, de asemenea, gruparea amino de a suferi dezaminări oxidative de către MAO.

R2, Substituire pe a-Carbon (Carbon-2). Substituţia cu o grupare alchil mică (de exemplu, CH3- sau C2H5-) încetineşte metabolismul de către MAO, dar are un efect general redus asupra DOA a catecolilor deoarece aceştia rămân substraturi pentru COMT. Cu toate acestea, rezistenţa la activitatea MAO este mai importantă în feniletilaminele noncatecol cu acţiune indirectă. DOA-ul medicamentelor precum efedrina sau amfetamina este astfel măsurat în ore şi nu în minute. Deoarece adăugarea unei grupări alchil mici creşte rezistenţa la metabolism şi lipofilitate, astfel de compuşi prezintă adesea o eficacitate orală sporită şi o activitate SNC mai mare decât omologii lor care nu conţin o grupare "-alchil". În plus, compuşii cu un substituent «-metil persistă în terminalele nervoase şi sunt mai probabil să elibereze NE din locurile de stocare. De exemplu, metaraminolul este un «-agonist şi prezintă, de asemenea, un grad mai mare de activitate simpatomimetică indirectă.

Substituţia cu metil sau etil pe carbonul « a lanţului lateral de etilamină reduce activitatea agonistă directă atât la receptorii «- cât şi la receptorii ^. «-Substituţia afectează semnificativ şi selectivitatea receptorului. O grupare etil în această poziţie diminuează activitatea „- mult mai mult decât activitatea ^, dând compuşi cu selectivitate jB (de exemplu, etilnorepinefrină şi izoetarina). În cazul receptorilor ^, de exemplu, substituţia „-metil sau etil are ca rezultat compuşi spre selectivitatea ^, în timp ce în cazul receptorilor „, substituţia „-metil dă compuşi spre selectivitatea „2-. Un alt efect al «-substituţiei este introducerea unui centru chiral, care are efecte pronunţate asupra cerinţelor stereochimice pentru activitate. De exemplu, cu «-metilnorepinefrina, este izomerul eritro (1R,2S) care posedă activitate semnificativă la receptorii «2.

Substituţia OH pe carbonul fi (carbon-1) scade în general activitatea SNC în mare măsură, deoarece scade solubilitatea lipidelor. Cu toate acestea, o astfel de substituţie îmbunătăţeşte foarte mult activitatea agonistă atât la receptorii «- cât şi jS-receptorii. De exemplu, efedrina este mai puţin puternică decât metamfetamina ca stimulent central, dar este mai puternică în dilatarea bronhiolelor şi creşterea tensiunii arteriale şi a ritmului cardiac. Compuşii cărora le lipseşte gruparea jB-OH (de exemplu DA) au o activitate a receptorilor adrenergici mult redusă. O parte din activitate este reţinută, indicând faptul că grupul OH este important, dar nu esenţial. Enantiomerul R al NE este mai activ decât enantiomerul S, ceea ce indică faptul că alcoolul secundar este implicat într-o interacţiune de legare H.

Înlocuire pe Inelul Aromatic. Activitatea „- şi ^-maximală depinde şi de prezenţa grupărilor OH 3' şi 4'. Tiramina, care nu are două grupări OH, nu are afinitate pentru adrenoceptori, indicând importanţa grupărilor OH. Studiile asupra structurii adrenoceptorului jB sugerează că grupările OH de pe resturile de serină 204 şi 207 formează probabil legături H- cu grupările catecol OH la poziţiile 3' şi, respectiv, 4'.

Fenilefrină

activitate a şi p mai mică decât agonistul oc1 selectiv NE aproape nicio activitate p

Albuterol Resorcinal

agonist p2 selectiv nemetabolizat de COMT -> biodisponibilitate orală mai bună

Deşi fragmentul catecol este o caracteristică structurală importantă în ceea ce priveşte producerea de compuşi cu activitate agonistă maximă la adrenoceptori, acesta poate fi înlocuit cu alte părţi fenil substituite pentru a furniza agonişti adrenergici selectivi. Această abordare a fost utilizată în special în proiectarea agoniştilor ^2 selectivi. De exemplu, înlocuirea funcţiei catecol a ISO cu structura resorcinol dă un agonist ^2 selectiv, metaproterenol. În plus, deoarece inelul de resorcinol nu este un substrat pentru COMT, agoniştii jB care conţin această structură de inel tind să aibă caracteristici de absorbţie mai bune şi un DOA mai lung decât omologii lor care conţin catecol. Într-o altă abordare, înlocuirea meta-OH a structurii catecolului cu o grupare hidroximetil dă agenţi, cum ar fi albuterolul, care prezintă selectivitate faţă de receptorul ^. Deoarece nu sunt catecoli, aceşti agenţi nu sunt metabolizaţi de COMT şi arată astfel o biodisponibilitate orală îmbunătăţită şi un DOA mai lung.

Modificarea inelului de catecol poate aduce, de asemenea, selectivitate la receptorii a, deoarece se pare că fragmentul de catecol este mai important pentru activitatea „2- decât pentru activitatea „1-. De exemplu, îndepărtarea grupării p-OH din E dă fenilefrină, care, spre deosebire de E, este selectivă pentru „1-receptor. Fenilefrina este mai puţin puternică decât E la receptorii a şi ^, cu activitatea ^2 aproape complet absentă. Cu toate acestea, gruparea OH poate fi înlocuită cu alte grupări capabile să interacţioneze cu situsul de legare prin legarea H. Acest lucru este valabil în special pentru gruparea meta-OH, care poate fi înlocuită cu gruparea CH2OH, NHMe, NHCOR, NMe2 sau NHSO2R.

CA fără grupuri OH. Feniletilaminele cărora le lipsesc grupările OH de pe inel şi gruparea jB-OH de pe lanţul lateral acţionează aproape exclusiv provocând eliberarea de NE de la terminalele nervoase simpatice şi astfel rezultă o pierdere a activităţii simpatomimetice directe. Deoarece substituţia grupărilor OH pe structura

feniletilaminei face ca compuşii rezultaţi mai puţin lipofili, compuşii nesubstituiţi sau alchil-substituiţi traversează mai uşor BBB şi au o activitate mai centrală. Astfel, amfetamina şi metamfetamina prezintă o activitate considerabilă a SNC.

CA per oral au doar un DOA scurt şi sunt aproape inactive, deoarece sunt inactivate rapid în mucoasa intestinală şi în ficat înainte de a ajunge în circulaţia sistemică. În schimb, compuşii fără unul sau ambii substituenţi OH fenolici nu sunt, totuşi, metabolizaţi de COMT şi sunt activi oral şi au DOA mai lung.

Imidazoline şi agonişti a-adrenergici. Deşi aproape toţi agoniştii ^ sunt derivaţi de jB-feniletanolamină, adrenoceptorii sunt cei care prezintă un sortiment mult mai divers de structuri. O a doua clasă chimică de «-agonişti, the

X = de obicei CH2 (agonisti a!) sau NH (agonisti ot2)

Figura 16.12 • Caracteristici structurale generale ale agoniştilor receptorilor «-adrenergici imidazolinei.

imidazoline, care dau naştere la «-agonişti şi sunt deci vasoconstrictori. Aceste imidazoline pot fi neselective, sau pot fi selective fie pentru „1- sau „2-receptori. Din punct de vedere structural, cele mai multe imidazoline au nucleul lor heterociclic de imidazolină legat de un fragment aromatic substituit printr-un anumit tip de unitate de legătură (Fig. 16.12).34 Unitatea de legătură optimă (X) este de obicei o singură grupare metilen sau o grupare amino. Deşi modificarea inelului imidazolinei are ca rezultat în general compuşi cu activitate agonistă semnificativ redusă, există exemple de aşa-numitele imidazoline cu ciclu deschis care sunt foarte active. Natura fragmentului aromatic, precum şi modul în care este înlocuită, este destul de flexibilă. Totuşi, activitatea agonistă este îmbunătăţită atunci când inelul aromatic este substituit cu substituenţi halogen cum ar fi clorul (CI) sau grupări alchil mici, cum ar fi gruparea metil, în special atunci când sunt plasaţi în cele două poziţii orto. Deoarece SAR-urile imidazolinelor sunt destul de diferite de cele ale /3-feniletilaminelor, s-a postulat că imidazolinele interacţionează cu receptorii «- diferit de modul în care o fac jS-feniletilaminele, în special în ceea ce priveşte fragmentul aromatic.37.

CATECOLAMINE ENDOGENE

Cele trei catecolamine naturale DA, NE şi E sunt utilizate ca agenţi terapeutici.

Dopamina. (DA, 3',4'-dihidroxifeniletilamină) diferă de NE prin lipsa grupării 1-OH. Este precursorul imediat al NE şi este un NT central deosebit de important în reglarea mişcării (vezi capitolul 13). Ca catecol şi amină primară, DA este metabolizată rapid de COMT şi MAO şi are un DOA scurt, fără activitate orală. Se utilizează intravenos în tratamentul şocului. Spre deosebire de NE şi E, DA creşte fluxul de sânge către rinichi în doze care nu au efect cronotrop asupra inimii sau care nu provoacă creşterea tensiunii arteriale. Fluxul sanguin

crescut către rinichi mărește rata de filtrare glomerulară, excreția de Na+ și, la rândul său, debitul urinar. Dilatarea vaselor de sânge renale produse de DA este rezultatul acțiunii sale agoniste asupra receptorului D1-DA.

În doze puțin mai mari decât cele necesare pentru a crește fluxul sanguin renal, DA stimulează receptorii ^i ai inimii pentru a crește debitul cardiac. Unele dintre efectele DA asupra inimii sunt, de asemenea, cauzate de eliberarea de NE. Perfuzia cu o viteză mai mare de 10 ^g/kg pe minut are ca rezultat stimularea receptorilor a1-, ceea ce duce la vasoconstricție și la creșterea tensiunii arteriale. DA ar trebui evitată sau utilizată la o doză mult redusă (o zecime sau mai puțin) dacă pacientul a primit un inhibitor MAO. De asemenea, este necesară ajustarea atentă a dozei la pacienții care iau antidepresive triciclice.

Noradrenalina (NE, Levophed) diferă de DA numai prin adăugarea unui substituent 1-OH (B-OH-DA) și de E doar prin lipsa grupării A-metil. La fel ca DA, este polar și metabolizat rapid atât de COMT, cât și de MAO, rezultând o biodisponibilitate orală slabă și un DOA scurt (1 sau 2 minute chiar și atunci când este administrat intravenos). Este un stimulent al adrenoceptorilor a1-, a2- și ^ (observați că lipsa grupei A-metil duce la lipsa activității /32- și ^). Este folosit pentru contracararea diferitelor crize hipotensive, deoarece a-activitatea sa creste tensiunea arteriala si ca tratament adjuvant in stopul cardiac deoarece ^-activitatea sa stimuleaza inima. Are aplicație clinică limitată din cauza naturii neselective a activităților sale.

Epinefrina (E, Adrenalina) diferă de NE doar prin adăugarea unei grupări A-metil. La fel ca și celelalte CA, E este sensibil la lumină și se oxidează ușor la expunerea la aer din cauza sistemului inelar catecol. Dezvoltarea unei culori roz spre maro indică degradarea oxidativă. Pentru a minimiza oxidarea, soluțiile medicamentului sunt stabilizate prin adăugarea de agenți reducători, cum ar fi bisulfitul de sodiu. E este, de asemenea, distrus ușor în soluții alcaline și de metale (de exemplu, Cu, Fe, Zn) și agenți de oxidare slabi. Se folosește în soluție apoasă pentru inhalare ca amină liberă. Ca și alte amine, formează săruri cu acizi, clorhidrat, iar bitartratul fiind cel mai frecvent.

La fel ca NE, îi lipsește activitatea orală și are DOA scurtă. Cu toate acestea, este mult mai utilizat clinic decât NE. E este un stimulent puternic al tuturor receptorilor adrenergici a1-, a2-, ^1-, jB2- și ^3- și, astfel, activează toți receptorii adrenergici posibili, ducând la o gamă întreagă de efecte secundare și dorite. Deosebit de proeminente sunt acțiunile asupra inimii și asupra mușchiului vascular și al altor mușchi netezi. Este un vasoconstrictor și un stimulent cardiac foarte puternic. NE are, în general, o activitate jB mai mare cauzată de o grupare A-metil suplimentară. Prin urmare, E este folosit pentru a stimula inima în stop cardiac. Deși perfuzia intravenoasă de E are efecte pronunțate asupra sistemului cardiovascular, utilizarea sa în tratamentul

Capitolul 16 W Agenţii adrenergici 535 blocul cardiac sau colapsul circulator este limitat din cauza tendinţei sale de a induce aritmii cardiace.

Capacitatea epinefrinei de a stimula receptorii ^ a condus la utilizarea sa prin injectare şi prin inhalare pentru a relaxa muşchiul neted bronşic în astm şi în reacţii anafilactice. Câteva preparate OTC (de exemplu, Primatene, Bronkaid) utilizate pentru tratarea astmului bronşic utilizează E. Este, de asemenea, utilizat în inhibarea contracţiei uterine. Datorită „-activităţii sale, E este utilizat pentru a trata crizele hipotensive şi congestia nazală, pentru a spori activitatea anestezicelor locale şi ca constrictor în hemoragie.

În plus, E este utilizat în tratamentul glaucomului cu unghi deschis, unde aparent reduce presiunea intraoculară prin creşterea ratei de scurgere a umorii apoase din camera anterioară a ochiului. Iritaţia adesea experimentată la instilarea de E în ochi a dus la dezvoltarea altor preparate ale medicamentului care potenţial nu sunt la fel de iritante. Un astfel de exemplu este dipivefrin.

Dipivefrină (Propină, Dipivalyl Epinephrine). Pentru a depăşi câteva dintre deficienţele farmacocinetice şi farmaceutice ale E ca agent oftalmic, abordarea promedicamentului a fost aplicată cu succes. Dipivefrina este un promedicament al E care se formează prin esterificarea grupărilor catecol OH ale E cu acid pivalic. Cele mai multe dintre avantajele acestui promedicament faţă de E provin din biodisponibilitatea îmbunătăţită. Lipofilitatea mult crescuta permite o penetrabilitate mult mai mare in ochi prin stratul epitelial si endotelial corneei. Stroma dintre ele necesită hidrofilitate pentru penetrare. Dipivefrina are şi asta datorită grupării 1-OH şi azotului cationic (picăturile pentru ochi conţin sarea clorhidrat [HCl]). Această solubilitate dublă permite o penetrabilitate mult mai mare în ochi decât clorhidratul E foarte hidrofil. Creşterea DOA este, de asemenea, obţinută deoarece medicamentul este rezistent la metabolismul de către COMT. Pe lângă stabilitatea sa crescută in vivo, este, de asemenea, mai puţin uşor oxidat de aer datorită protecţiei grupărilor catecol OH. Această biodisponibilitate ridicată şi stabilitate in vivo şi in vitro se traduc printr-o potenţă crescută, astfel încât soluţia oftalmică 0,1% este aproximativ echivalentă cu o soluţie E 2%. După absorbţia sa, este transformat în E de către esterazele lent în cornee şi în camera anterioară. Dipivefrin oferă, de asemenea, avantajul de a fi mai puţin iritant pentru ochi decât E.

«-AGONISTI RECEPTORI ADENERGIC

Toţi «^agoniştii selectivi au activitate terapeutică ca vasoconstrictori. Din punct de vedere structural, acestea includ (a) feniletanolamine

cum ar fi fenilefrină, metaraminol şi metoxamină şi (b) 2-arilimidazoline cum ar fi xilometazolina, oximetazolina, tetrahidrozolina şi nafazolina.

Fenilefrină. (Neo-Synephrine, un prototip de agonist ^1 cu acţiune directă selectivă) diferă de E doar prin lipsa unei grupări p-OH. Este activ pe cale orală, iar DOA-ul său este de aproximativ dublu faţă de E, deoarece îi lipseşte fragmentul catecol şi, prin

urmare, nu este metabolizat de COMT. Cu toate acestea, biodisponibilitatea sa orală este mai mică de 10% din cauza proprietăților sale hidrofile (log P = — 0,3), 3'-O-glucuronidare/sulfatare intestinală și metabolizare prin MAO. Lipsa grupului p-OH, este mai puțin puternic decât E și NE, dar este un rvi-agonist selectiv și, prin urmare, un vasoconstrictor puternic. Este utilizat în mod similar cu metaraminolul și metoxamina pentru hipotensiune arterială. O altă utilizare este în tratamentul hipotensiunii arteriale severe care rezultă fie din șoc, fie din administrarea de medicamente. De asemenea, are o utilizare pe scară largă ca decongestionant nazal fără prescripție medicală, atât în preparate orale, cât și topice. Când se aplică pe membranele mucoase, reduce congestia și umflarea prin constrângerea vaselor de sânge ale membranelor. În ochi, este utilizat pentru dilatarea pupilei și pentru tratarea glaucomului cu unghi deschis. În plus, este utilizat în rahianestezie pentru a prelungi anestezia și pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale în timpul procedurii. Este relativ netoxic și produce puțină stimulare a SNC. Metaraminolul este doar un alt exemplu.

Metoxamina (Vasoxyl) este un alt ^-agonist și vasopresor parenteral utilizat terapeutic și, prin urmare, are puține proprietăți de stimulare cardiacă. Este bioactivat prin O-demetilare la un metabolit m-fenolic activ. De fapt, tinde să încetinească ritmul ventricular din cauza activării reflexului sinusului carotidian. Este mai puțin puternic decât fenilefrina ca vasoconstrictor. Metoxamina este utilizată în principal în timpul intervențiilor chirurgicale pentru a menține o tensiune arterială adecvată, în special în asociere cu anestezia rahidiană. Nu stimulează SNC. Deoarece nu este un substrat pentru COMT, DOA este semnificativ mai lung decât NE.

Midodrina (ProAmatine) este promedicamentul Mglycyl al desglimidodrinei agonistului ry selectiv. Îndepărtarea fragmentului N-glicil din midodrin are loc cu ușurință în ficat, precum și în întregul corp, probabil de către amidaze. Midodrina este activă oral și reprezintă un alt exemplu de derivat de dimetoxi-jB-feniletilamină care este utilizat terapeutic pentru proprietățile sale vasoconstrictoare. Mai exact, este utilizat în tratamentul hipotensiunii ortostatice simptomatice.

amidaze în ficat şi în tot organismul

Desglimidodrină

et! agonist şi vasoconstrictor diferă de metoxamină prin lipsa a-CH3

Nafazolina (Privine), tetrahidrozolina (Tyzine, Visine), xilometazolina (Otrivin) și oximetazolina (Afrin) sunt 2-aralchilimidazoline ^-agoniști. Acești agenți sunt utilizați

pentru efectele lor vasoconstrictoare ca decongestionante nazale şi oftalmice. Deşi aproape toţi agoniştii ^ sunt derivaţi de feniletanolamină, receptorii a găzduiesc structuri chimice mai diverse. Toţi agoniştii ^-2-aralchilimidazolinei conţin o punte cu un singur carbon între C-2 al inelului imidazolinei şi un inel fenil şi, astfel, există o caracteristică a structurii feniletilaminei. Grupările 0rtAtf-lipofile de pe inelul fenil sunt importante pentru o activitate. Cu toate acestea, substituenţii lipofili meta- sau para-volumi de pe ciclul fenil pot fi importanţi pentru selectivitatea a 1. Au acces limitat la SNC, deoarece există în esenţă într-o formă ionizată la pH fiziologic cauzată de natura foarte bazică a inelului imidazolinei (pKa = 10-11). Xilometazolina şi oximetazolina au fost utilizate ca decongestionante nazale topice datorită capacităţii lor de a promova constricţia mucoasei nazale. Când se administrează în doze mari, oximetazolină

Capitolul 16 W Agenţii adrenergici 537 poate provoca hipotensiune arterială, probabil din cauza efectului central asemănător clonidinei. Oximetazolina are, de asemenea, o afinitate semnificativă pentru receptorii a2A.

Clonidina (Catapres) diferă de agoniştii ^-arilimidazolinei în principal prin prezenţa grupărilor ^-clor şi a unei punţi NH. Grupările ^-clor oferă o activitate mai bună decât grupările ^-metil la situsurile a2. Important, clonidina conţine o punte NH (aminoimidazoline) în loc de punte CH2 în 2-arilimidazolină. Forma neîncărcată a clonidinei există ca o pereche de tautomeri, aşa cum se arată în continuare. Clonidina este un exemplu de derivat (fenilimino) imidazolidină care posedă selectivitate centrală ^^. Raportul a1:a2 este de 300:1. În anumite condiţii, cum ar fi perfuzia intravenoasă, clonidina poate prezenta pentru scurt timp activitate vasoconstrictivă ca rezultat al stimulării receptorilor a periferici. Cu toate acestea, acest efect hipertensiv, dacă apare, este urmat de un efect hipotensiv de durată mult mai lungă ca urmare a capacităţii clonidinei de a intra în SNC şi de a stimula

«2-receptori situati in regiuni ale creierului precum nucleul tractus solitarius. Stimularea acestor „2-receptori duce la o scădere a fluxului simpatic din SNC, care la rândul său duce la scăderea rezistenţei vasculare periferice şi a tensiunii arteriale.20,38 Bradicardia este, de asemenea, produsă de clonidină ca urmare a facilitării indusă central a nervului vag şi stimularea acestor acţiuni prejoncţionale cardiace „23-receptorfarmacologice". destul de util în tratamentul hipertensiunii arteriale.

Capacitatea clonidinei şi a analogilor săi de a exercita un efect antihipertensiv depinde de capacitatea acestor compuşi nu numai de a interacţiona cu „2-receptorul din creier, ci şi de a obţine intrarea în SNC. De exemplu, în cazul clonidinei, bazicitatea grupării guanidinei (de obicei pKa = 13,6) este scăzută la 8,0 (pKa al clonidinei) din cauza efectelor inductive şi de rezonanţă ale inelului diclorofenil. Astfel, la pH fiziologic, clonidina va exista într-o măsură semnificativă în forma neionizată necesară pentru trecerea în SNC. Are o biodisponibilitate orală de peste 90%.

Deşi diferite substituţii de halogen şi alchil pot fi plasate la cele două poziţii orto ale nucleului (fenilimino)imidazolidină fără a afecta afinitatea derivaţilor pentru „2-receptori, analogii de metil sunt mult mai uşor metabolizaţi la acizii corespunzători (inactivi) şi astfel au DOA scurt. Substituenţii halogeni precum clorul par să ofere caracteristicile optime în acest sens.40 Unul dintre metaboliţii clonidinei, 4-hidroxiclonidina, are afinitate bună pentru «2-receptori, dar pentru că este prea polar pentru a intra în SNC, nu este un agent antihipertensiv eficient.

În plus faţă de legarea de „receptorul 2-adrenergic, clonidina, precum şi alte imidazoline, prezintă o afinitate mare pentru ceea ce a fost numit receptor de imidazolină.41,42 Prin utilizarea imidazolinei şi a „2-antagoniştilor, situsurile de legare a imidazolinei nonadrenergice specifice (I1-IBS) au fost caracterizate recent cu controlul presiunii sanguine în CNS, care au fost caracterizate de controlul agmaCR al presiunii sanguine. (arginina decarboxilată) fiind ligand endogen pentru IBS.43,44 Cu toate acestea, alte studii care implică atât mutageneza direcţionată pe situs a subtipului de receptor „2A-, cât şi şoareci knockout modificaţi genetic, deficienţi fie în subtipurile de receptori „2A- sau „2B- furnizează dovezi că răspunsul hipotensiv, cum ar fi, receptorul „2B" implică în mod primar un receptor clogonist. «Subtipul receptorului 2A.45,46 Astfel, activitatea hipotensivă centrală pentru clonidină şi alte 2-aminoimidazoline au nevoie atât de «2-receptori cât şi de I1-IBS pentru a produce răspunsul lor simpatolitic central. Clonidina pare a fi mai selectivă pentru „2-receptori decât pentru I1-IBS.

Apraclonidină (lopidină) şi Brimonidină (Alphagan). În plus faţă de utilizarea sa terapeutică ca agent antihipertensiv, sa constatat că clonidina oferă efecte benefice în mai multe alte situaţii47, inclusiv glaucom, spasticitate, profilaxia migrenei, sindromul de sevraj la opiacee şi anestezie. Acest lucru a determinat dezvoltarea analogilor clonidinei pentru utilizare specifică în unele dintre zonele menţionate. Două dintre astfel de exemple sunt apraclonidina şi brimonidina. Apraclonidina nu traversează BBB. Cu toate acestea, brimonidina poate traversa BBB şi, prin urmare, poate produce hipotensiune arterială şi sedare, deşi aceste efecte asupra SNC sunt uşoare în comparaţie cu cele ale clonidinei. Efectele SNC ale acestor medicamente sunt bine corelate cu log P, pKa şi, prin urmare, cu valoarea lor log D. Atât apraclonidina, cât şi brimonidina sunt „2-agonişti selectivi cu rapoarte a1:a2 de 30:1 şi, respectiv, 1000:1. Brimonidina este un „2-agonist mult mai selectiv decât clonidina sau apraclonidina şi este un agent de primă linie pentru tratarea glaucomului. Mecanismul primar de acţiune al apraclonidinelor poate fi legat de reducerea formării apoase, în timp ce brimonidina scade presiunea intraoculară prin reducerea producţiei de umoare apoasă şi creşterea fluxului uveoscleral. Apraclonidina este utilizată special pentru a controla creşterile presiunii intraoculare care pot apărea în timpul intervenţiei chirurgicale cu laser la ochi. Un alt exemplu este tizanidina (Zanaflex), care se foloseşte în tratarea spasticităţii asociate cu scleroza multiplă sau leziunile măduvei spinării. Prin stimularea receptorilor «2-adrenergici, se crede că scade eliberarea de aminoacizi excitatori NT din interneuronii măduvei spinării.48

Guanabenz (Wytensin) şi Guanfacine (Tenex) (Imidazolidine cu inel deschis). Studiile privind SAR ale «2-agoniştilor centrali au arătat că inelul de imidazolină nu era necesar pentru «2-activitatea. Doi analogi de clonidină, guanabenz (pKa = 8,1) şi guanfacină (pKa = 7), care sunt strâns înrudiţi din punct de vedere chimic şi farmacologic, sunt, de asemenea, utilizaţi ca medicamente antihipertensive. În aceşti compuşi, fragmentul 2,6-diclorfenil găsit în clonidină este conectat la o grupare guanidino printr-o punte cu doi atomi. În cazul în care

guanabenz, această punte este o grupare —CH=N—, în timp ce pentru guanfacină, este un fragment —CH2CO—. Pentru ambii compuşi, conjugarea fragmentului guanidino cu fragmentul de punte ajută la scăderea pKa al grupului de bază, astfel încât la pH fiziologic o parte semnificativă a fiecărui medicament există în forma sa neionizată. Acest lucru explică penetrarea lor în SNC şi biodisponibilitatea orală ridicată (70%-80% pentru guanabenz şi >80% pentru guanfacină).

Guanfacina este mai selectivă pentru „2-receptori decât este clonidina. Mecanismul lor de acţiune este acelaşi cu cel al clonidinei. Diferenţele dintre clonidină şi cei doi analogi ai săi sunt observate în valorile timpului de înjumătăţire prin eliminare şi în modelele lor de metabolism şi excreţie urinară. Timpul de înjumătăţire prin eliminare al clonidinei variază între 20 şi 25 de ore, în timp ce cel al guanfacinei este de aproximativ 17 ore. Guanabenz are cel mai scurt DOA dintre aceşti trei agenţi, cu un timp de înjumătăţire de aproximativ 6 ore. Clonidina şi guanfacina sunt excretate nemodificate în urină în proporţie de 60% şi, respectiv, 50%. Foarte puţin din guanabenz este excretat nemodificat în urină.

Metildopa (La-metildopa, Aldomet) diferă structural de l-DOPA numai în prezenţa unei grupări a-metil. Sintetizată iniţial ca inhibitor AADC, metildopa scade în cele din urmă concentraţia de DA, NE, E şi serotonina în SNC şi periferie. Cu toate acestea, mecanismul său de acţiune nu este cauzat de inhibarea AADC, ci, mai degrabă, de metabolismul său în SNC la metabolitul său activ (^-metilnorepinefrină). Metildopa este transportată activ în SNC printr-un transportator de aminoacizi aromatici, unde este decarboxilată de către AADC în creier la (1R,2S)-a-metildopamină. Acest intermediar, la rândul său, este stereospecific jB-hidroxilat de către DBH pentru a da (1 R,2S)-w-metil norepinefrină. Acest metabolit activ este un ^2-agonist selectiv deoarece are configuraţia corectă (1R,2S) (Fig. 16.13). În prezent este postulat

Guanabenz

pKa = 8,1 -> în principal neionizat-» pătrund în SNC

biodisponibilitate orală = 70-80%

Guanfacine

pKa = 7 -> în principal neionizat-» pătrund în SNC

biodisponibilitate orală = >80%

L-Dopa (un precursor al NE şi un substrat al AADC) Epinefrină (E)

Figura 16.13 • Conversia metabolică a metildopatului şi metildopa în «-metilnorepinefrină.

că «-metilnorepinefrina acţionează asupra «2-receptorilor din SNC în acelaşi mod ca clonidina, pentru a scădea fluxul simpatic şi a scădea tensiunea arterială.

Absorbţia poate varia de la 8% la 62% şi pare să implice un transportor de aminoacizi. Absorbţia este astfel afectată de alimente şi aproximativ 40% din cea absorbită este transformată în metildopa-O-sulfat de către celulele mucoasei intestinale. Metildopa este utilizată numai prin administrare orală, deoarece caracterul său zwitterionic îi limitează solubilitatea. Sarea clorhidrat de ester a metildopei, metildopat (ester Aldomet), a fost dezvoltată ca un derivat foarte solubil în apă care ar putea fi utilizat pentru a face preparate parenterale. Este transformată în metildopa în organism prin acţiunea esterazelor (Fig. 16.13).

A- ŞI ^-AGONIşti/ANTAGONIŞTI DUBLI

Dobutamina (Dobutrex) este un agent inotrop pozitiv administrat intravenos pentru insuficienţa cardiacă congestivă. Seamănă cu DA din punct de vedere structural, dar posedă o grupare voluminoasă 1-(metil)-3-(4-hidroxifenil)propil pe gruparea amino. Posedă un centru de asimetrie, iar ambele forme enantiomerice sunt prezente în amestecul racemic utilizat clinic. Izomerul (—) al dobutaminei este un puternic «1-agonist, care este capabil să provoace răspunsuri presoare marcate. În schimb, (+)-dobutamina este un puternic «1-antagonist, care poate bloca efectele (—)-dobutaminei. Este important că efectele acestor doi izomeri sunt mediate prin receptorii ^. Ambii izomeri par a fi agonişti completi, dar izomerul (+) este un agonist ^ mai puternic decât izomerul (—) (de aproximativ zece ori).49,50

Dobutamina oxidată uşor prin metabolismul aerului COMT şi conjugarea orală inactivă şi DOA scurtă

Dobutamina conţine o grupă catecol şi este inactivă pe cale orală şi astfel se administrează prin perfuzie intravenoasă. Soluţiile medicamentului pot prezenta o culoare uşor roz din cauza oxidării funcţiei catecolului. Are un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 2 minute deoarece este metabolizat de COMT şi prin conjugare, deşi nu de MAO.

^-AGONISTI RECEPTORI ADRENEGICI

Izoproterenolul (Isuprel) este un ^-agonist neselectiv şi prototip (82/81 = 1). După administrarea orală, absorbţia ISO este destul de neregulată şi nesigură. Principalul motiv pentru caracteristicile sale slabe de absorbţie şi DOA relativ scurt este metabolismul său uşor prin conjugarea cu sulfat şi glucuronidă a grupărilor OH fenolice şi o-metilarea prin COMT. Pentru că este un catecol, este sensibil la lumină şi aer. Soluţiile apoase devin roz la repaus. Spre deosebire de E şi NE, ISO nu pare

suferă dezaminare oxidativă de către MAO. Medicamentul are DOA de 1 până la 3 ore după inhalare.

Din cauza unei substituţii izopropil pe atomul de azot, acesta nu are practic nicio activitate. Cu toate acestea, acţionează atât asupra receptorilor jB1 cât şi asupra receptorilor ^2. Astfel, poate produce o creştere a debitului cardiac prin stimularea receptorilor ^1 cardiaci şi poate produce bronhodilataţie prin stimularea receptorilor /32- din tractul respirator. De fapt, este unul dintre cele mai puternice bronhodilatatoare disponibile şi este disponibil pentru utilizare prin inhalare şi injecţie. Stimularea cardiacă este un efect advers uneori periculos. Acest efect al ISO asupra inimii este uneori folosit în tratamentul blocului cardiac.

Stimularea cardiacă cauzată de activitatea sa ^ şi lipsa ei de activitate orală au dus la utilizarea sa diminuată în favoarea unor ^-agonişti mai selectivi. Problemele au fost depăşite cel puţin parţial prin proiectarea şi dezvoltarea mai multor agonişti ^2-selectivi noncatecol. Aceşti agenţi relaxează muşchii netezi ai bronhiilor, uterului şi aportul vascular al muşchilor scheletici. Ei îşi găsesc utilizarea principală ca bronhodilatatoare în tratamentul astmului bronşic acut şi cronic şi al altor boli pulmonare obstructive.

Metaproterenolul (Alupent), terbutalina (Bricanyl, Brethine) şi fenoterolul (un medicament experimental) aparţin clasei structurale de bronhodilatatoare resorcinol care au grupări 3',5'-diOH ale inelului fenil (mai degrabă decât grupări 3',4'-diOH ca în catecoli). Grupările 3',5'-diOH conferă selectivitate ^2-receptorului compuşilor cu substituenţi amino mari. De exemplu, metaproterenolul (un analog resorcinol al ISO), terbutalina (un analog At-butil al metaproterenolului) şi alţi compuşi similari sunt agonişti selectivi ai resorcinolului ^2. Ei relaxează musculatura bronşică la pacienţii cu astm bronşic, dar provoacă o stimulare cardiacă mai puţin directă decât o fac agoniştii ^ neselectivi. Deoarece metaproterenolul are o grupare A-izopropil care direcţionează ^ şi este mai puţin selectiv /32 decât terbutalina sau albuterolul (ambele au grupări t-butil care direcţionează ^2) şi, prin urmare, este mai predispus să provoace stimulare cardiacă. Deşi aceşti agenţi sunt mai selectivi pentru receptorii ^2, ei au o afinitate mai mică pentru receptorii ^2 decât ISO. Cu toate acestea, sunt mult mai eficiente atunci când sunt administrate pe cale orală şi au un DOA mai lung. Acest lucru se datorează faptului că sunt rezistenţi la metabolismul fie de COMT, fie de MAO. În schimb, metabolismul lor implică în primul rând conjugarea glucuronidelor. Deşi atât metaproterenolul, cât şi terbutalina prezintă o selectivitate semnificativă la receptorii

^2, efectele cardiovasculare comune asociate cu alţi agenţi adrenergici pot fi observate şi la aceste medicamente atunci când sunt utilizate doze mari.

Albuterolul (Proventil, Ventolin), pirbuterolul (Maxair) şi salmeterolul (Serevent) sunt exemple de agonişti ^2- selectivi a căror selectivitate rezultă din înlocuirea grupării meta-OH a inelului aromatic cu un fragment hidroximetil. Pirbuterolul este strâns înrudit structural cu albuterolul (82/81 — 60); singura diferenţă dintre cele două este că pirbuterolul conţine un inel piridinic în loc de un inel benzenic. Ca şi în cazul metaproterenolului şi terbutalinei, aceste medicamente nu sunt metabolizate nici de COMT, nici de MAO. În schimb, ele sunt conjugate cu sulfat. Sunt astfel activi oral şi prezintă un DOA mai lung decât ISO. DOA de terbutalină, albuterol şi pirbuterol este în intervalul de 3 până la 6 ore. (S)-albuterolul îmbunătăţeşte contracţia muşchilor bronşici, iar acest efect nedorit este complet evitat prin utilizarea (R)-albuterol pur, levalbuterol (Xopenex). Prin urmare, eficacitatea este atinsă la un sfert din doza de albuterol racemic cu efecte adverse semnificativ reduse.

Salmeterolul are un substituent A-fenilbutoxihexil în combinaţie cu o grupare j8-OH şi un inel salicil fenil pentru selectivitatea şi potenţa optimă a receptorului ^ cu acţiune directă. Are o potenţă similară cu cea a ISO. Acest medicament se asociază lent cu receptorul j82, rezultând un început lent al acţiunii şi se disociază de receptor într-un ritm şi mai lent.51

este rezistent atât la MAO, cât şi la COMT şi foarte lipofil (log P = 3,88). Astfel, are o acţiune foarte lungă (12 ore), un efect atribuit şi substituentului fenilalchil extrem de lipofil asupra atomului de azot, despre care se crede că interacţionează cu un situs din exterior, dar adiacent locului activ.

Formoterol şi Levalbuterol. Formoterolul (Foradil) este, de asemenea, un agonist ^2 lipofil (log P = 1,6) şi cu acţiune prelungită. Are grupări 3'-formilamino (8-direcţionare) şi 4'OH pe un inel fenil şi o grupare A-izopropil-/-metoxifenil cu direcţie lipofilă pe atomul de azot. Doa sa lungă (12 ore), care este comparabilă cu cea a salmeterolului, s-a sugerat că rezultă din asocierea sa cu stratul dublu lipidic al membranei,52 din care difuzează treptat pentru a asigura stimularea prelungită a receptorilor j82 şi rezistenţa sa la MAO şi COMT. Formoterolul are un început de acţiune mult mai rapid decât salmeterolul, ca urmare a lipofilităţii sale mai scăzute. Ambele medicamente cu acţiune prelungită sunt utilizate prin inhalare şi sunt recomandate pentru tratamentul de întreţinere al astmului bronşic, de obicei în combinaţie cu un corticosteroid inhalator.

Formoterol (Log p = 1,6)

Toţi agoniştii ^2 menţionaţi anterior posedă cel puţin un centru chiral şi sunt utilizaţi ca amestecuri racemice. Formoterolul posedă doi centri chirali şi este utilizat ca amestec racemic al enantiomerilor (R,R) şi (S,S). După cum sa menţionat anterior, izomerul (R) al feniletanolaminelor este cel care posedă activitate farmacologică. Nu există niciun avantaj

clinic pentru utilizarea (R,R)-formoterol ca bronhodilatatoare în comparaţie cu amestecul racemic din cauza potenţei sale mari şi a dozei scăzute. Cu toate acestea, au fost ridicate îngrijorări cu privire la utilizarea amestecurilor racemice cu convingerea că izomerul inactiv poate fi responsabil pentru unele dintre efectele adverse. Levalbuterol (Xopenex), izomerul pur (R) al albuterolului racemic, reprezintă prima încercare de a aborda această problemă aşa cum sa menţionat mai devreme.

izoetarina. («-etil ISO) a fost primul medicament ^-selectiv utilizat pe scară largă pentru tratamentul obstrucţiei căilor respiratorii. Cu toate acestea, gradul său de selectivitate şi activitate pentru receptorii /32- poate să nu se apropie de cel al unora dintre ceilalţi agenţi, cum ar fi terbutalina, albuterolul sau chiar ISO. Datorită prezenţei grupării „-etil care direcţionează ^ şi grupării izopropil care direcţionează ^, izoetarina este un agonist ^2 şi este rezistentă la MAO. Cu toate acestea, deoarece conţine sistemul inelar catecol, este metabolizat de COMT şi O-sulfatat destul de eficient. În consecinţă, are un DOA scurt similar cu cel al ISO şi este utilizat doar prin inhalare pentru tratamentul episoadelor acute de bronhoconstricţie.

Bitolterol (Tornalate, un promedicament). Colterolul (metabolitul activ al bitolterolului) diferă de ISO prin înlocuirea grupării A-izopropil care direcţionează ^ cu gruparea A-tert-butil care direcţionează ^, ceea ce are ca rezultat creşterea selectivităţii /32. Bitolterolul (Tornalate) este un promedicament al colterolului (un agonist ^-selectiv) în care grupările catecol OH au fost convertite în esteri di-/-toluat, oferind o solubilitate crescută în lipide cauzată de prezenţa celor doi esteri di-/-toluat lipofili în bitolterol. Prezenţa grupărilor voluminoase diester şi A-tert-butil prelungeşte, de asemenea, DOA (8 ore) deoarece este rezistent la metabolismul COMT şi MAO. Bitolterolul se administrează prin inhalare pentru astmul bronşic şi bronhospasmul reversibil. Grupările /-toluoil foarte voluminoase inhibă aparent eficienţa esterazelor. După absorbţie, este hidrolizată de esteraze suficient de lent în

gruparea a-etil are ca rezultat:

p2 activitate < ISO

rezistent la metabolismul MAO

H3C

h3c

Bitolterol (un promedicament al colterolului)

esterazele din plămâni şi din alte ţesuturi

OH

colterol

Acid p-toluic

plămâni şi alte ţesuturi pentru a produce agentul activ (colterol) care oferă o bronhodilataţie susţinută. DOA a unei singure doze de promedicament bitolterol este de două ori mai mare decât a unei singure doze de colterol, permiţând o administrare mai puţin frecventă şi o mai mare comoditate pentru pacient. Colterolul este apoi metabolizat după acţiunea farmacologică prin COMT şi conjugare.

Ritodrina (Yutopar) este un p2-agonist selectiv care a fost dezvoltat special pentru utilizare ca relaxant uterin. Efectele sale inhibitoare uterine sunt mai susţinute decât

efectele sale asupra sistemului cardiovascular, care sunt minime în comparaţie cu cele cauzate de agoniştii ^ neselectivi. Efectele cardiovasculare asociate de obicei cu administrarea acestuia sunt tahicardie uşoară şi scăderea uşoară a presiunii diastolice. De obicei, se administrează iniţial prin perfuzie intravenoasă pentru a opri travaliul prematur şi ulterior poate fi administrat pe cale orală.

Ritodrineuse. Studiile clinice continue vor clarifica efectele fiziologice mediate de receptorii ^ şi vor elucida potenţialele utilizări terapeutice ale agoniştilor săi la om.53

Simpatomimetice cu acţiune indirectă

Simpatomimeticele cu acţiune indirectă acţionează prin eliberarea NE endogenă. Ei intră, de asemenea, în terminaţia nervoasă prin procesul de absorbţie activă şi înlocuiesc NE din granulele sale de stocare. Ca şi în cazul agenţilor cu acţiune directă, prezenţa grupărilor catecol OH sporeşte potenţa feniletilaminelor cu acţiune indirectă. Cu toate acestea, medicamentele cu acţiune indirectă care sunt utilizate terapeutic nu sunt derivaţi de catecol şi, în cele mai multe cazuri, nici măcar nu conţin o porţiune OH. Spre deosebire de agenţii cu acţiune directă, prezenţa unei grupări P-hidroxil scade, iar o grupare ^-metil creşte, eficacitatea agenţilor cu acţiune indirectă. Prezenţa substituenţilor de azot scade activitatea indirectă, substituenţii mai mari decât grupările metil făcând compusul practic inactiv. Feniletilaminele care conţin o grupare amino terţiară sunt, de asemenea, ineficiente ca agenţi de eliberare a NE. Având în vedere considerentele de structură-activitate de mai sus, este uşor de înţeles de ce amfetamina şi p-tiramina sunt adesea citate ca simpatomimetice prototipice cu acţiune indirectă. Deoarece medicamentele de tip amfetamine îşi exercită efectele primare asupra SNC, ele sunt discutate mai detaliat în Capitolul 15. Acest capitol discută acei agenţi care îşi exercită efectele în primul rând la periferie.

Hidroxiamfetamina (Paredrine) este un medicament simpatomimetic eficient, cu acţiune indirectă. Diferă de amfetamină prin prezenţa grupului ^-OH şi, prin urmare, are o acţiune mică sau deloc de stimulare a SNC. Este utilizat pentru dilatarea pupilei pentru examenele oculare de diagnostic şi pentru procedurile chirurgicale la nivelul ochiului. Este folosit uneori cu medicamente blocante colinergice, cum ar fi atropina, pentru a produce un efect midriatic, care este mai pronunţat decât cel produs de oricare dintre medicamentele în monoterapie.

H yd roxy amph eta mine

Log P = 1,07

pKa = 10,71

Propilhexedrina (Benzedrex) este un alt analog al amfetaminei în care inelul aromatic a fost înlocuit cu un inel ciclohexan. Acest medicament produce vasoconstricţie şi un

efect decongestionant asupra membranelor nazale, dar are doar aproximativ jumătate din efectul presor al amfetaminei şi produce cu mult mai puţine efecte asupra SNC. Utilizarea sa majoră este pentru un efect vasoconstrictiv local asupra mucoasei nazale în ameliorarea simptomatică a congestiei nazale cauzate de răceala comună, rinită alergică sau sinuzită.

L-(+)-Pseudoefedrina. (Sudafed, Afrinol, Drixoral) este diastereoizomerul (S,S) al efedrinei. În timp ce efedrina are un mecanism mixt de acţiune, L-(+)-pseudoefedrina acţionează în principal printr-un mecanism indirect şi practic nu are activitate directă. Baza structurală pentru această diferenţă de mecanism este stereochimia atomului de carbon care posedă gruparea jB-OH. În pseudoefedrina, acest atom de carbon posedă configuraţia (S), stereochimia greşită la acest centru pentru un efect direct la adrenoceptori. Deşi traversează BBB (log P = 1,05, pKa = 9,38), lipsa activităţii directe a L-(+)-pseudoefedrinei oferă mai puţine efecte asupra SNC decât efedrina. Este un alcaloid natural din specia Ephedra. Acest agent se găseşte în multe medicamente OTC decongestionante nazale şi pentru răceli. Deşi este mai puţin predispusă la creşterea tensiunii arteriale decât efedrina, trebuie utilizată cu precauţie la persoanele hipertensive şi nu trebuie utilizată în combinaţie cu inhibitorii MAO.

Simpatomimetice cu un mecanism mixt de acţiune

Acele feniletilamine considerate a avea un mecanism mixt de acţiune, de obicei, nu au hidroxili pe ciclul aromatic, dar au o grupare jB-hidroxil.

D-(—)-Efedrină. Activitatea farmacologică a (1^,2S)-d-(—)-efedrinei seamănă cu cea a lui E. Medicamentul acţionează atât asupra receptorilor a- cât şi asupra jB. Capacitatea sa de a activa receptorii jB a reprezentat probabil utilizarea sa mai devreme în astm. Este exemplul clasic de simpatomimetic cu mecanism mixt de acţiune.

Lipsită de grupări OH fenolice cu legături H, efedrina este mai puţin polară (log P = 1,05, pKa = 9,6) şi, astfel, traversează BBB mult mai bine decât alte CA. Prin urmare, efedrina a fost folosită ca stimulent al SNC şi prezintă efecte secundare legate de acţiunea sa în creier. Determină o stimulare mai pronunţată a SNC decât E. Medicamentul nu este metabolizat

de către MAO sau COMT şi, prin urmare, are o activitate orală mai mare şi un DOA mai lung decât E. La fel ca multe alte fenilizopropilamine, o parte semnificativă a medicamentului este excretată nemodificată în urină, deşi poate fi p-hidroxilat şi A-demetilat de oxidazele cu funcţie mixtă ale citocromului P450. Deoarece este o bază slabă, excreţia sa poate fi accelerată prin acidificarea urinei.

Efedrina are doi atomi de carbon asimetrici; creând astfel patru izomeri optic activi. Racematul eritro se numeşte efedrina, iar racematul treo este cunoscut sub numele de

pseudoefedrina (^-efedrina). Efedrina naturală este izomerul D (—) şi este cel mai activ dintre cei patru izomeri ca amină presoră. Acest lucru se datorează în mare măsură faptului că acest izomer are configuraţia corectă (1^,25) pentru o acţiune directă optimă asupra receptorilor adrenergici.

Efedrina se descompune treptat şi se întunecă atunci când este expusă la lumină. Alcaloidul liber este o bază, iar o soluţie apoasă de alcaloid liber are un pH peste 10. Forma de sare are un pKa de 9,6. Efedrina şi sărurile sale sunt utilizate pe cale orală, intravenoasă, intramusculară şi topic pentru diferite afecţiuni, cum ar fi tulburări alergice, răceli, stări hipotensive şi narcolepsie. Se foloseste local pentru a ingusta mucoasa nazala si a provoca decongestie si pentru a dilata pupilei sau bronhiilor. Sistemic, este eficient pentru astm, febra fânului şi urticarie.

Acest medicament este un alcaloid care poate fi obţinut din tulpinile diferitelor specii de efedra. Ma huang, planta care conţine efedrina, era cunoscută de chinezi în anul 2000 î.Hr., dar principiul activ, efedrina, nu a fost izolat până în 1885. În ultimii ani, diferite companii au început să comercializeze extracte de arbuşti de Ephedra în scopuri precum pierderea în greutate şi îmbunătăţirea performanţei atletice. Plantatorii le comercializează şi ca „medicamente alternative" pentru ameliorarea răcelii şi a tusei. S-a estimat că aproape o treime dintre femeile tinere şi obeze au folosit un supliment de slăbire care conţine Ephedra5. Farmaciştii trebuie să fie conştienţi de faptul că unii pacienţi pot lua astfel de remedii pe bază de plante sau suplimente alimentare, în plus faţă de medicamentele reglementate, care ar putea duce la reacţii adverse grave.

Fenilpropanolamina (Propadrine) este analogul A-desmetil al efedrinei şi, prin urmare, are multe proprietăţi similare. Lipsită de gruparea A-metil, fenilpropanolamina este puţin mai polară şi, prin urmare, nu intră în SNC la fel de bine ca efedrina. Această modificare dă un agent care are o acţiune vasopresivă puţin mai mare şi o acţiune de stimulare centrală mai mică decât efedrina. Acţiunea sa ca decongestionant nazal este mai prelungită decât cea a efedrinei. Este activ pe cale orală. Fenilpropanolamina a fost o componentă activă obişnuită în supresoarele poftei de mâncare OTC şi în medicamentele pentru tuse şi răceală până în 2001, când Administraţia pentru Alimente şi Medicamente (FDA) a recomandat eliminarea acesteia din astfel de medicamente, deoarece studiile au arătat un risc crescut de accident vascular cerebral hemoragic la femeile tinere care au luat medicamentul.

Metaraminolul (Aramine) este analogul A-desmetil-a-metil al fenilefrinei. Posedă un mecanism mixt de acţiune, cu efectele sale directe în principal asupra receptorilor a1. Se foloseste parenteral ca vasopresor in tratamentul si prevenirea starii de hipotensiune acuta care apare cu rahianestezia. De asemenea, a fost folosit pentru a trata hipotensiunea arterială severă cauzată de alte traume care induc şoc.

O ANTAGONISTI RECEPTORILOR ADRENEGICI (BLOCANTE)

a-blocante

Deoarece ^-agoniştii provoacă vasoconstricţie şi ridică tensiunea arterială, ^-blocantele trebuie utilizate terapeutic ca agenţi antihipertensivi. Spre deosebire de ^-blocante, care prezintă asemănări structurale clare cu agoniştii adrenergici NE,

E şi ISO, «-blocantele constau din mai mulţi compuşi cu structură chimică diversă, care se aseamănă puţin evident cu «-agoniştii.34.

NESELECTIVE «-BLOCANTE

Tolazolina (Priscoline) şi fentolamina (Regitine) sunt blocante competitive ale imidazolinei şi în primul rând de interes istoric. Structura tolazolinei este asemănătoare cu agoniştii imidazolinei «1-agonişti, dar nu are substituenţii lipofili necesari pentru activitatea agonistă. Tipul de grupare ataşată la inelul imidazolinei dictează astfel dacă o imidazolină este un agonist sau un blocant. Fentolamina este cel mai eficient «-blocant, dar niciunul dintre medicamente nu este util în tratarea hipertensiunii arteriale esenţiale din următoarele motive. (a) Tolazolina şi fentolamina au atât activitate de blocare „1- cât şi „2- şi produc tahicardie. Se presupune că acţiunile de blocare ale acestor agenţi la nivelul receptorilor presinaptici «2» contribuie la efectele lor de stimulare cardiacă prin îmbunătăţirea eliberării de NE. Ambii agenţi au, de asemenea, o acţiune vasodilatatoare directă asupra muşchiului neted vascular, care poate fi mai proeminentă decât efectele lor «-blocante. (b) Acţiunea de blocare a tolazolinei este relativ slabă, dar acţiunile sale agoniste asemănătoare histaminei şi acetilcolinei contribuie probabil la activitatea sa vasodilatatoare. Efectele sale asemănătoare histaminei includ stimularea secreţiei de acid gastric, făcându-l inadecvat pentru administrare la pacienţii care au ulcer gastric sau peptic.

A fost utilizat pentru a trata sindromul Raynaud şi alte afecţiuni care implică vasospasmul periferic. Tolazolina este disponibilă sub formă injectabilă şi este indicată pentru utilizare în hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului atunci când măsurile de susţinere nu au succes. Fentolamina este utilizată pentru prevenirea sau controlul episoadelor hipertensive care apar la pacienţii cu feocromocitom. De asemenea, a fost folosit în combinaţie cu papaverină pentru a trata impotenţa.

IREVERSIBILI «-BLOCANTE

Agenţii din această clasă, atunci când sunt administraţi în doze adecvate, produc o blocare adrenergică prelungită, care se dezvoltă lentă, care nu este depăşită de E. Sunt „-blocante" ireversibili, deoarece jB-haloalchilaminele din moleculele alchila „-receptori (amintim că jB-haloalchilaminele sunt prezente în agenţii alchilaţi de azot şi muştarul sunt foarte reactivi împotriva cancerului). Deşi dibenamina este agentul prototip din această clasă, fenoxibenzamina este cea care este utilizată terapeutic astăzi.

Mecanismul prin care jB-haloalchilaminele produc o blocare de lungă durată, ireversibilă a receptorului «, este descris în Figura 16.14. Etapa inițială implică formarea unui ion intermediar de aziridinium (ionul de etilenă iminiu). Ionul electrofil de aziridinium încărcat pozitiv reacționează apoi cu o grupare nucleofilă de pe receptorul «(dacă aceasta are loc în vecinătatea receptorului «), rezultând în formarea unei legături covalente între medicament și receptor. Din păcate, aceste medicamente neselective alchilează nu numai „-receptori, ci și alte biomolecule, ducând la toxicitatea lor. Este astfel utilizat doar pentru ameliorarea efectelor simpatice ale feocromocitomului.

Fenoxibenzamina (Dibenzilina) un vechi, dar puternic «-blocant, este o haloalchilamină care blochează ireversibil receptorii «1- și «2-». Administrarea de fenoxibenzamină a fost descrisă ca producând o „simpatectomie chimică" din cauza blocării sale selective a sistemului excitator.

răspunsurile mușchiului neted și ale mușchiului inimii. Deși fenoxibenzamina este capabilă să blocheze receptorii de acetilcolină, histamină și serotonină, efectele sale farmacologice primare, în special cea de vasodilatație, pot fi atribuite capacității sale de blocare adrenergică. Așa cum ar fi de așteptat de la un medicament care produce o astfel de blocaj profund, administrarea este frecvent asociată cu tahicardie reflexă, creșterea debitului cardiac și hipotensiune posturală. Există, de asemenea, dovezi care indică faptul că blocarea "2-receptorilor presinaptici contribuie la creșterea ritmului cardiac produs de fenoxibenzamină.

Debutul de acțiune al fenoxibenzaminei este lent, dar efectele unei doze unice de medicament pot dura 3 până la 4 zile, deoarece în esență trebuie făcuți receptori noi care să îi înlocuiască pe cei care au fost inhibați ireversibil. Principalele efecte periferice după administrarea acestuia sunt creșterea fluxului sanguin sistemic, creșterea temperaturii pielii și scăderea tensiunii arteriale. Nu are niciun efect asupra sistemului parasimpatic și puțin efect asupra tractului gastrointestinal. Cele mai frecvente reacții adverse sunt mioza, tahicardia, înfundarea nazală și hipotensiunea posturală, toate acestea fiind legate de producerea blocajului adrenergic.

Fenoxibenzamina orală este utilizată pentru tratamentul preoperator al pacienților cu feocromocitom și în tratamentul cronic al pacienților ale căror tumori nu sunt supuse intervenției chirurgicale. Doar aproximativ 20% până la 30% dintr-o doză orală este absorbită.

SELECTIV «1-BLOCANTE

Prazosin (Minipress), terazosin (Hytrin) și doxazosin (Cardura) sunt chinazoline «1-blocante. Ca rezultat, în parte, a unei selectivități mai mari a receptorului 1, clasa chinazolinei de blocanți prezintă o utilitate clinică mai mare și a înlocuit în mare

măsură blocanţii neselectivi de haloalchilamină şi imidazolină. Din punct de vedere structural, aceşti agenţi constau din trei componente: inelul chinazolină, inelul piperazinic şi fragmentul acil. Gruparea 4-amino de pe inelul chinazolinei este foarte importantă pentru afinitatea «1-receptor. Deşi ele posedă o porţiune piperazină ataşată la inelul de chinazolină, această grupă poate fi înlocuită cu alte părţi heterociclice (de exemplu, porţiune piperidină) fără pierderea afinităţii. Natura grupării acil are un efect semnificativ asupra proprietăţilor farmacocinetice.55

Aceste medicamente dilată atât arteriolele, cât şi venele şi sunt astfel utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale. Acestea oferă avantaje distincte faţă de celelalte a-blocante, deoarece produc vasodilataţie periferică fără creşterea frecvenţei cardiace sau a debitului cardiac. Acest avantaj este atribuit, cel puţin parţial, faptului că prazosin blochează selectiv receptorii a1 postjoncţionali fără a bloca receptorii a2 presinaptici. Contracţia muşchiului neted al glandei prostatei, uretrei prostatice şi gâtul vezicii urinare este, de asemenea, mediată de adrenoreceptorii a1, cu a1A predominant, iar blocarea acestor receptori relaxează ţesutul. Din acest motiv, aceşti agenţi sunt utilizaţi şi în tratamentul HBP, unde ajută la îmbunătăţirea debitului urinar.

Deşi efectele adverse ale acestor medicamente sunt de obicei minime, cel mai frecvent, cunoscut sub numele de fenomenul primei doze, este uneori sever. Acesta este un efect dependent de doză, caracterizat prin hipotensiune posturală excesivă marcată şi sincopă şi poate fi minimizat prin administrarea iniţială a unei doze mici la culcare.

Principala diferenţă dintre prazosin, terazosin şi doxazosin constă în proprietăţile lor farmacocinetice. După cum sa menţionat anterior, aceste diferenţe sunt dictate de natura fragmentului acil ataşat la inelul piperazinic. Aceste medicamente sunt metabolizate extensiv cu metaboliţii excretaţi în bilă. Faptul că un singur subtip de adrenoceptor 1A se găseşte în celulele musculare netede prostatice şi uretrale a condus la proiectarea de medicamente cu uroselectivitate pentru acest subtip de receptor. Astfel, alfuzosinul şi tamsulosinul sunt blocanţi a1 uroselectivi şi medicamente de primă linie pentru tratamentul HBP fără utilitate în tratarea hipertensiunii arteriale.

Alfuzosin (Uroxatral) este, de asemenea, chinazolină un 1-blocant, dar diferă de terazosin prin înlocuirea inelului piperazinic din terazosin cu un inel piperazinic deschis (o grupă propilendiamină rotativă). Alfuzosinul este mai selectiv pentru subtipul de receptor a1A din glanda prostatică decât cei din ţesutul vascular. Astfel, a fost utilizat pe scară largă în tratarea BPH ca un medicament de primă linie cu mai puţine efecte secundare cardiovasculare decât terazosin şi doxazosin.

Tamsulosin (Flomax), o benzensulfonamidă nonchinazolină, este prima din clasa subtipului de adblocant selectiv. Este mult mai selectivă pentru receptorii a1A decât pentru ceilalţi receptori a1. Această selectivitate poate favoriza blocarea receptorilor

a1A găsiți în glanda prostatică față de cei găsiți în țesutul vascular. Tamsulosin este eficient în tratamentul HBP cu un efect redus asupra tensiunii arteriale. Hipotensiunea ortostatică nu este la fel de mare cu acest agent ca și cu chinazolinele neselective.

SELECTIV «2-BLOCANTE

Yohimbină și Corynanthină. Yohimbina (Yocon) este un a2-blocant competitiv și selectiv. Compusul este un alcaloid indolealchilamină și se găsește în scoarța copacului Pausinystalia yohimbe și în rădăcina Rauwolfia; structura sa seamănă cu cea a rezerpinei. Acești alcaloizi indolici izomeri cunoscuți sub numele de yohimbani prezintă grade diferite de selectivitate față de receptorii a1 și a2, în funcție de stereochimia lor. De exemplu, yohimbina este o

nh2

NH2 Terazosin

Alfuzosin

Tamsulosin

^2-blocant selectiv, în timp ce corynanthină este un «i-blocant selectiv. Singura diferenţă dintre aceşti doi compuşi este stereochimia relativă a carbonului care conţine substituentul carbometoxi. În yohimbină, acest grup se află în planul sistemului inelar alcaloid, în timp ce în corynanthină, se află într-o poziţie axială şi, prin urmare, este în afara planului inelelor.56

Yohimbina creşte ritmul cardiac şi tensiunea arterială ca urmare a blocării receptorilor a2 din SNC. A fost folosit experimental pentru a trata impotenţa erectilă masculină.

Mirtazapina (Remeron) este un alt exemplu de blocanţi a2 tetraciclici care prezintă selectivitate pentru receptorii a2 faţă de receptorii ^.57 Blocarea receptorilor centrali a2 are ca rezultat o eliberare crescută de NE şi serotonina. Acest lucru a determinat utilizarea sa ca antidepresiv. Acest agent are, de asemenea, activitate la receptorii nonadrenergici. Este un blocant puternic al receptorilor serotoninei 5-HT2 şi 5-HT3 şi al receptorilor histaminici H1.

Mirtazapină (Log D = 1,38)

jB-Blockers

RELATII STRUCTURA-ACTIVITATE

^-Blocantele sunt printre cele mai utilizate antihipertensive şi sunt considerate, de asemenea, tratamentul de primă linie pentru glaucom. Majoritatea blocanţilor jB sunt în clasa chimică a ariloxipropanolaminelor. Primul blocant jB, dicloroizoproterenolul (DCI), a fost raportat în 1958 de către Powell şi Slater.58 DCI diferă structural de ISO prin faptul că agonistul care direcţionează grupările 3'4'-di-OH a fost înlocuit cu două grupări clor. Această modificare structurală simplă, care implică înlocuirea grupărilor aromatice OH, a furnizat baza pentru aproape toate abordările utilizate în eforturile ulterioare de a proiecta şi sintetiza blocanţi ^ utili din punct de vedere terapeutic.35 Din păcate, DCI nu este un

antagonist pur, ci un agonist parţial. Acţiunea substanţială simpatomimetică directă a DCI a împiedicat dezvoltarea sa ca medicament util clinic.

Pronetalolul a fost următorul important blocant jB dezvoltat. Deşi avea mult mai puţină activitate simpatomimetică intrinsecă (ISA) decât DCI, a fost retras din testele clinice din cauza rapoartelor că a provocat tumori timice la şoareci. Cu toate acestea, în termen de 2 ani de la acest raport, Black şi Stephenson59 au descris acţiunile de blocare a jB ale propranololului, o rudă structurală apropiată a pronetalolului. Propranololul a devenit unul dintre medicamentele cele mai bine studiate şi utilizate pe scară largă din armamentul terapeutic. Este standardul cu care sunt comparaţi toţi ceilalţi ^-blocante.

Propranololul aparţine grupului de ^-blocante cunoscut sub numele de ariloxipropanolamine. Acest termen reflectă faptul că o grupare —OCH2— a fost încorporată în molecula dintre inelul aromatic şi lanţul lateral etilamino. Deoarece această caracteristică structurală se găseşte frecvent în ^-blocante, se presupune că gruparea —OCH2— este responsabilă pentru proprietăţile antagoniste ale moleculelor. Cu toate acestea, acest lucru nu este adevărat; de fapt,

D/c/7/oroizoproterenol (DCI, un agonist p parţial)

Pronetalol (blocant ap cu toxicitate)

Propranolol (un prototip de blocanţi p)

Practolol (un prototip de blocanţi p1)

grupa —OCH2— este prezentă în mai mulţi compuşi care sunt ^-agonişti puternici.60 Acest ultim fapt conduce din nou la concluzia că natura inelului aromatic şi a substituenţilor săi este determinantul principal al activităţii antagoniste jB. Gruparea arii afectează, de asemenea, absorbţia, excreţia şi metabolismul blocanţilor jB.61 Reţineţi că lanţul lateral a fost mutat din poziţia C2’ în poziţia C1’ din inelul naftil.

Natura inelului aromatic este, de asemenea, un factor determinant în ^-selectivitatea lor. O caracteristică structurală comună a multor blocante cardioselective este prezenţa unui parasubstituent de dimensiune suficientă pe inelul aromatic împreună cu absenţa meta-substituenţilor. Practolol este exemplul prototip al unui ^1-blocant de acest tip structural. A fost primul ^-blocant cardioselectiv care a fost utilizat pe scară largă la om. Deoarece a produs mai multe efecte toxice, totuşi, nu mai este de uz general în majoritatea ţărilor.

Ca şi agoniştii ^, grupările terţ-butil şi izopropil care direcţionează ^, se găsesc în mod normal pe funcţia amino a blocanţilor jB ariloxipropanolaminei. Trebuie să fie o amină secundară pentru o activitate optimă.

Pentru agoniştii adrenergici ariletanolamină, carbonul substituit cu jB-OH trebuie să fie în configuraţia absolută R pentru o activitate directă maximă. Cu toate acestea, pentru blocanţii jB, carbonul substituit cu jB-OH trebuie să fie în configuraţia absolută S pentru o activitate maximă de blocare ^. Datorită inserţiei unui atom de oxigen în lanţul lateral al ariloxipropanolaminelor, prioritatea Cahn-Ingold Prelog a substituenţilor din jurul carbonului asimetric diferă de agonişti. Acesta este efectul regulilor nomenclaturii. Enantiomerul mai activ din punct de vedere farmacologic al blocanţilor jB interacţionează cu situsul de recunoaştere a receptorului în acelaşi mod ca cel al agoniştilor. În ciuda faptului că aproape toată activitatea de blocare a jB rezidă într-un enantiomer, propranololul şi majoritatea celorlalţi ^-blocante sunt utilizaţi clinic ca amestecuri racemice. Singurele excepţii sunt levobunololul, timololul şi penbutololul, cu care se utilizează enantiomerul (S).

Propranololul (log P = 3,10) este medicamentul cel mai lipofil dintre blocantele jB disponibile şi astfel intră în SNC mult mai bine decât medicamentul mai puţin lipofil precum atenololul (log P = 0,10) sau nadololul (log P = 1,29). Utilizarea blocantelor jB lipofile, cum ar fi propranololul, a fost asociată cu mai multe efecte secundare pe SNC, cum ar fi ameţeli, confuzie sau depresie. Aceste reacţii adverse pot fi evitate, totuşi, prin utilizarea unor medicamente hidrofile, precum atenololul sau nadololul. Cu cât medicamentele mai lipofile sunt eliminate în primul rând de ficat, astfel încât dozele lor trebuie ajustate la pacienţii cu boală hepatică. În schimb, medicamentele mai puţin lipofile sunt eliminate de rinichi şi, prin urmare, dozele lor trebuie ajustate la pacienţii cu insuficienţă renală.

BLOCANTE ^ NESELECTIVE (PRIMA GENERAŢIE)

Propranololul (Inderal, altele) este ^-blocantul prototip şi neselectiv. Blochează receptorii /31 şi ^ cu afinitate egală, lipseşte ISA şi nu blochează receptorii «. Propranololul, ca şi celelalte ^-blocante discutate, este un blocant competitiv ale cărui acţiuni de blocare a receptorilor pot fi inversate cu concentraţii suficiente de /3-agonişti. În prezent, propranololul este aprobat pentru utilizare în Statele Unite pentru hipertensiune arterială, aritmii cardiace, angina pectorală, infarct postmiocardic, cardiomiopatie hipertrofică, feocromocitom, profilaxia migrenei şi tremor esenţial. În plus, din cauza lipofilităţii sale ridicate (log P = 3,10) şi, prin urmare, a capacităţii sale de a pătrunde în SNC, propranololul şi-a găsit utilizare în tratarea anxietăţii şi este

investigat pentru tratamentul unei varietăţi de alte afecţiuni, inclusiv schizofrenia, sindromul de abstinenţă la alcool şi comportamentul agresiv.

Unele dintre cele mai proeminente efecte ale propranololului sunt asupra sistemului cardiovascular. Prin blocarea receptorilor ^ ai inimii, propranololul încetineşte inima, reduce forţa de contracţie şi reduce debitul cardiac. Din cauza activităţii simpatice reflexe şi a blocării receptorilor vasculari jB2, administrarea poate duce la creşterea rezistenţei periferice. Acţiunea antihipertensivă, cel puţin parţial, poate fi atribuită capacităţii sale de a reduce debitul cardiac, precum şi suprimării eliberării de renină din rinichi. Deoarece nu prezintă selectivitate pentru receptorii ^, este contraindicat în prezenţa unor afecţiuni precum astmul şi bronşita.

O faţetă a acţiunii farmacologice a propranololului este aşa-numita activitate de stabilizare a membranei. Acesta este un efect nespecific (adică, nu este mediat de un receptor specific), care

; Oh;

4-Hidroxipropranolol (un puternic blocant p cu nişte ISA)

este denumit şi efect anestezic local. Ambii enantiomeri posedă activitate de stabilizare a membranei. Deoarece concentraţiile necesare pentru a produce acest efect le depăşesc cu mult pe cele obţinute cu doze terapeutice normale de propranolol şi /3-blocante înrudiţi, este puţin probabil ca activitatea nespecifică de stabilizare a membranei să joace un rol semnificativ în eficacitatea clinică a ^-blocantelor.

Propranololul este bine absorbit după administrarea orală, dar suferă un metabolism extins de prim pasaj înainte de a ajunge în circulaţia sistemică. Dozele mai mici sunt extrase mai eficient decât dozele mai mari, ceea ce indică faptul că procesul de extracţie poate deveni saturat la doze mai mari. În plus, enantiomerul activ este curăţat mai lent decât enantiomerul inactiv.62

Unul dintre metaboliţii majori după o singură doză orală este acidul naftoxilactic. Este format dintr-o serie de reacţii metabolice care implică ^-dealchilare, dezaminare şi oxidare a aldehidei rezultate. Un alt metabolit de interes deosebit este 4-hidroxipropranololul, care este un puternic ^-blocant care are nişte ISA. Nu se ştie ce contribuţie, dacă există, are 4-hidroxipropranololul la efectele farmacologice observate după administrarea de propranolol. Timpul de înjumătăţire al propranololului după o singură doză orală este de 3 până la 4 ore, care creşte la 4 până la 6 ore după terapia pe termen lung.

Alte p-blocante neselective. Câţiva alţi ^-blocante neselectivi utilizaţi clinic includ nadolol (Corgard), pindolol (Visken), penbutolol (Levatol), carteolol (Cartrol, Ocupress), timolol (Blocadren, Timoptic), levobunolol (Betagan), sotalol (Betapace) şi metipranolol (Optipranolol). Structurile acestor compuşi sunt prezentate în Figura 16.15. Primele cinci dintre aceste blocante sunt utilizate pentru a trata hipertensiunea arterială. Nadololul este, de asemenea, utilizat în tratamentul pe termen lung al anginei pectorale, în timp ce timololul este utilizat în profilaxia migrenei şi în terapia după infarctul miocardic. Sotalolul este utilizat ca antiaritmic în tratarea aritmiilor ventriculare şi a fibrilaţiei atriale deoarece pe lângă activitatea sa de blocare ^-adrenergică, acest agent blochează curentul K+ interior care întârzie repolarizarea cardiacă.

Carteololul, timololul, levobunololul şi metipranololul sunt utilizate local pentru a trata glaucomul cu unghi deschis. Aceşti agenţi scad presiunea intraoculară, practic fără efect asupra dimensiunii sau acomodării pupilei. Ele oferă astfel un avantaj faţă de multe dintre celelalte medicamente utilizate în tratamentul glaucomului. Deşi mecanismul precis prin care ^-blocantele scad presiunea intraoculară nu este cunoscut cu certitudine, se crede că aceştia pot reduce producţia de umoare apoasă. Chiar dacă aceşti agenţi sunt administraţi în ochi, poate apărea absorbţia sistemică, producând astfel de efecte adverse precum bradicardie şi bronhospasm acut la pacienţii cu boală bronhospastică.

Pindololul posedă o activitate modestă de stabilizare a membranei şi o activitate agonistă intrinsecă semnificativă. Penbutololul şi carteololul au, de asemenea, activitate agonistă parţială, dar nu în măsura în care o are pindololul. Blocanţii jB cu activitate agonistă parţială provoacă o încetinire mai mică a ritmului cardiac de repaus decât agenţii fără această capacitate. Activitatea agonistă parţială poate fi benefică la pacienţii care sunt susceptibili de a prezenta bradicardie severă sau care au o rezervă cardiacă mică.

Timololul, pindololul, penbutololul şi carteololul au valori ale timpului de înjumătăţire în acelaşi interval ca şi propranololul. Nadolol suferă foarte puţin metabolism hepatic şi cea mai mare parte a acestui medicament este excretat nemodificat în urină. Ca urmare, timpul de înjumătăţire al nadololului este de aproximativ 20 de ore, ceea ce îl face unul dintre ^-blocantele cu cea mai lungă acţiune. Timololul este supus unui metabolism de prim pasaj, dar nu în aceeaşi măsură ca propranololul. Timololul şi penbutololul sunt metabolizate pe scară largă, astfel încât puţin sau deloc medicament nemodificat să fie excretat în urină. Pindololul este metabolizat de ficat în proporţie de 60%, restul de 40% fiind excretat prin urină nemodificat.

^-BLOCANTE SELECTIVE (A DOUA GENERAŢIE)

Descoperirea că blocantele jB sunt utile în tratamentul bolilor cardiovasculare, cum ar fi hipertensiunea arterială, a stimulat căutarea blocantelor ^ cardioselective. Cardioselectiv

antihipertensiv

& antiglaucom

Metipranolol: antiglaucom

Penbutolol: antihipertensiv

Nadolol: antihipertensiv

Pindolol: antihipertensiv

Sotalol: antiaritmii şi numai Timolol: antihipertensiv şi antiglaucom feniletilamină

Figura 16.15 • ^-blocante neselective.

^-blocantele sunt medicamente care au o afinitate mai mare pentru receptorii ^ ai inimii decât pentru receptorii ^ din alte ţesuturi. Astfel de agenţi cardioselectivi ar trebui să ofere două avantaje terapeutice importante. Primul avantaj ar trebui să fie lipsa unui efect de blocare asupra receptorilor ^ din bronhii. Teoretic, acest lucru ar face ^-blocantele sigure pentru utilizarea la pacienţii care au bronşită sau astm bronşic. Al doilea avantaj ar trebui să fie absenţa blocării receptorilor ^2 vasculari, care mediază vasodilataţia. Acest lucru ar fi de aşteptat să reducă sau să elimine creşterea rezistenţei periferice care apare uneori după administrarea de ^-blocante neselective. Din păcate, cardioselectivitatea este de obicei observată cu ^-blocante doar la doze relativ mici. La doze terapeutice normale, se pierde o mare parte din selectivitate.

În prezent, se folosesc terapeutic următorii ^-blocante selectivi: acebutolol (Sectral), atenolol (Tenormin), betaxolol (Kerlone, Betoptic), bisoprolol (Zebeta), esmolol (Brevibloc) şi metoprolol (Lopressor). Structurile acestor agenţi sunt descrise în Figura 16.16. Toţi aceşti agenţi, cu excepţia esmololului, sunt indicaţi pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Atenololul şi metoprololul sunt, de asemenea, aprobate pentru utilizare în tratarea anginei pectorale şi în terapia după infarctul miocardic. Betaxololul este singurul blocant ^-selectiv indicat pentru tratamentul glaucomului.

Esmolol a fost conceput special pentru a avea un DOA foarte scurt; are un timp de înjumătăţire prin eliminare de 9 minute. Efectele sale dispar în decurs de 20 până la 30 de minute după întreruperea perfuziei. Esmololul trebuie diluat cu o injecţie

Acebutolol: antihipertensiv

Atenolol: antihipertensiv

NHCH(CH3)2

CH2OCH2CH2OCH(CH3)2

Betaxolol: antihipertensiv şi antiglaucom

Bisoprolol: antihipertensiv

NHCH(CH3)2

ch2ch2co2ch3

NHCH(CH3)2

Esmolol: antihipertensiv cu acţiune scurtă

Figura 16.16 • ^-Blocante selective.

soluţie înainte de administrare; este incompatibil cu bicarbonatul de sodiu. DOA scurtă a esmololului este rezultatul hidrolizei rapide a funcţionalităţii sale esterice de către esterazele prezente în eritrocite (Fig. 16.17). Acidul carboxilic rezultat este un blocant jB extrem de slab care nu pare să prezinte efecte semnificative clinic. Metabolitul acid are un timp de înjumătăţire prin eliminare de 3 până la 4 ore şi este excretat în principal prin rinichi. Acest agent este administrat prin perfuzie intravenoasă continuă pentru controlul

frecvenţei ventriculare la pacienţii cu flutter atrial, fibrilaţie atrială sau tahicardie sinusală. Debutul rapid şi DOA scurt îl fac util în timpul unei intervenţii chirurgicale, după o operaţie sau în timpul urgenţelor pentru controlul pe termen scurt al ritmului cardiac. Esmololul şi acebutololul sunt de asemenea indicate pentru tratarea anumitor aritmii cardiace.

În clasa blocantelor selective ^1, numai acebutololul posedă ISA. Cu toate acestea, această activitate este foarte slabă. Acebutololul şi betaxololul au activitate de stabilizare a membranei, dar activitatea este mult mai slabă decât cea observată cu propranolol.

Valorile timpului de înjumătăţire ale acebutololului şi metoprololului sunt comparabile cu cele observate la propranolol, iar cele ale atenololului şi bisoprololului sunt de aproximativ două ori mai mari decât ale propranololului. Betaxololul, cu un timp de înjumătăţire cuprins între 14 şi 22 de ore, are cea mai lungă DOA dintre blocantele ^-selective. Ca şi propranololul, metoprololul are o biodisponibilitate scăzută din cauza metabolismului semnificativ de prim pasaj. Deşi biodisponibilitatea betaxololului este foarte mare, acesta este metabolizat extensiv de către ficat, cu foarte puţin medicament nemodificat excretat în urină. Atenololul (log P = 0,10), ca şi nadololul (log P = 1,29), are solubilitate scăzută în lipide şi nu traversează cu uşurinţă BBB. Se absoarbe incomplet din tractul gastrointestinal, biodisponibilitatea orală fiind de aproximativ 50%. Puţin din porţiunea absorbită a dozei este metabolizată; cea mai mare parte este excretată nemodificată prin urină. În cazul bisoprololului, aproximativ 50% dintr-o doză suferă metabolismul hepatic, în timp ce restul de 50% este excretat prin urină nemodificat.

Acebutololul este unul dintre puţinii blocanţi jB al căror metabolit joacă un rol semnificativ în acţiunile sale farmacologice. Acest medicament este absorbit bine din tractul gastrointestinal, dar suferă o conversie metabolică extinsă de primă trecere în diacetolol prin conversia hidrolitică a grupării amidice în amină, urmată de acetilarea aminei (Fig. 16.18). După administrarea orală, nivelurile plasmatice ale diacetololului sunt mai mari decât cele ale acebutololului. Diacetololul este, de asemenea, un blocant selectiv jS1 cu activitate agonistă parţială; are activitate de stabilizare a membranei redusă. Are un timp de înjumătăţire mai mare (8-12 ore) decât medicamentul părinte şi este excretat prin rinichi.

CH2CH2CO2H

Figura 16.17 • Metabolismul esmololului.

^-BLOCANTE CU ^1-ACTIVITATE ANTAGONISTĂ (A TREIA GENERAŢIE)

Au fost dezvoltate mai multe medicamente care posedă atât activităţi de blocare a receptorilor jB, cât şi a receptorilor a în cadrul aceleiaşi molecule. Două exemple de astfel de molecule sunt labetalolul (Normodyne) şi carvedilolul (Coreg). Ca şi în cazul dobutaminei, gruparea arilalchil cu gruparea metil din apropiere din aceste molecule este responsabilă

pentru activitatea sa de «1-blocare. Substituenţii N voluminosi şi un alt inel aromatic substituit sunt responsabili pentru activitatea sa de blocare a jB.

Labetalolul (Normodyne, Trandate, alţii), un derivat de feniletanolamină, este reprezentativ pentru o clasă de medicamente care acţionează ca blocante competitive la receptorii «1-, jB1- şi ^-. Este un ^-blocant mai puternic decât «-blocant. Deoarece are doi atomi de carbon asimetrici (1 şi 1'), există ca un amestec de patru izomeri. Acest amestec este utilizat clinic în tratarea hipertensiunii arteriale. Cu toate acestea, diferiţii izomeri posedă activităţi diferite de blocare a şi jS. Activitatea de blocare ^ rezidă numai în izomerul (1R,1'R), în timp ce activitatea de blocare 1 este observată în izomerii (15,1 R) şi (15,1'5), izomerul (15,1 R) având o activitate terapeutică mai mare.63 Labetalolul este un agent antihipertensiv util clinic. Motivul pentru utilizarea sa în tratamentul hipertensiunii este că efectele sale de blocare a receptorilor a produc vasodilataţie, iar efectele sale de blocare a receptorilor jB previn tahicardia reflexă asociată de obicei cu vasodilataţia. Deşi labetalolul este foarte bine absorbit, suferă un metabolism extins de primă trecere.

Carvedilol. Carvedilolul (Coreg) este un blocant jB care are un profil farmacologic unic. Ca şi labetalolul, este un blocant jB care posedă „activitate de blocare 1. Numai enantiomerul (S) posedă activitate de blocare jS, deşi ambii enantiomeri sunt blocanţi ai receptorului «1.64 În general, activitatea sa de blocare ^ este de 10 până la 100 de ori mai mare decât activitatea sa de blocare «. Acest medicament este, de asemenea, unic prin faptul că posedă activitate antioxidantă şi un efect antiproliferativ asupra celulelor musculare netede vasculare. Are astfel un efect neuroprotector şi capacitatea de a oferi o protecţie majoră a organelor cardiovasculare.65 Este utilizat în tratarea hipertensiunii arteriale şi a insuficienţei cardiace congestive.

O RECUNOAŞTERE

Autorul doreşte să-şi exprime recunoştinţa Dr. Paul Goldsmith pentru corecturi. Porţiuni din acest text au fost preluate din capitolul Dr. Rodney L. Johnson din ediţia a 11-a a acestei cărţi.

Ce interacţiuni de grup funcţional dintre catecolamine şi adrenoceptori sunt cele mai probabile? Ce grupe funcţionale sunt considerate farmacofore ale catecolaminelor?

Care dintre medicamentele prezentate ar fi cel mai puţin activ pe cale orală
şi au cea mai scurtă durată de acţiune şi de ce?

Care dintre următoarele medicamente este cel mai probabil să fie selectiv ^2-agonist?

5. Care dintre următoarele medicamente este considerat a fi un promedicament?

REFERINȚE

Flatmark, T.: Acta. Physiol. Scand. 168:1, 2000.

Musacchio, JM: Enzime implicate în biosinteza şi degradarea catecolaminelor. În Iversen, LL, Iversen, SD şi Snyder, SH (eds.). Manual de psihofarmacologie, voi. 3, Biochimia aminelor biogene. New York, Plenum Press, 1975.

Masserano, JM, et al.: Rolul tirozinhidroxilazei în reglarea sintezei catecolaminelor. În Trendelenburg, U., şi Weiner, N. (eds.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 90/II, Catecolamine II. Berlin, Springer-Verlag, 1989.

Borowsky, B. şi Hoffman, BJ: Int. Rev. Neurobiol. 38:139, 1995.

Schuldiner, S.: J. Neurochem. 62:2067, 1994.

Kopin, IJ: Pharmacol. Rev. 37:333, 1985.

Dostert, PL, Benedetti, MS şi Tipton, KF: Med. Res. Apoc. 9:45, 1989.

Boulton, AA şi Eisenhofer, G.: Adv. Pharmacol. 42:273, 1998.

Ahlquist, RP: Am. J. Physiol. 153:586, 1948.

Langer, SZ: Biochim. Pharmacol. 23:1793, 1974.

Berthelsen, S. şi Pettinger, WA: Life Sci. 21:595, 1977.

McGrath, JC: Biochim. Pharmacol. 31:467, 1982.

Hein, P. şi Michel, MC: Biochem. Pharmacol. 73:1097, 2007.

Perez, DM: Biochim. Pharmacol. 73:1051, 2007

Carrieri, A., and Fano, A.: Curr. Top. Med. Chim. 7:195, 2007.

Ruffolo, RR, Jr. şi Hieble, JP: Pharmacol. Acolo. 61:1, 1994.

Koshimizu, T., şi colab.: Pharmacol. Acolo. 98:235, 2003.

Ruffolo, RR, Jr., Nichols, AJ şi Hieble, JP: Funcţii mediate de receptorii alfa-2 adrenergici. În Limbird, LE (ed.). Receptorul alfa-2 adrenergic. Clifton, NJ, Humana Press, 1988, p. 187.

Broadley, KJ: J. Auton. Pharmacol. 2:119, 1982.

Timmermans, PBMWM: Medicamente hipotensive cu acţiune centrală. În van Zwieten, PA (ed.). Manual de hipertensiune arterială, vol. 3. Farmacologia medicamentelor antihipertensive. Amsterdam, Elsevier, 1984, p. 102.

Langer, SZ şi Hicks, PE: J. Cardiovasc. Pharmacol. 6 (Supliment 4): S547, 1984.

Ruffolo, RR, Jr., Nichols, AJ şi Hieble, JP: Life Sci. 49:171, 1991.

Lands, AM, şi colab.: Nature 214:597, 1967.

Arch, JR, şi colab.: Nature 309:163, 1984.

Gilman, AG: Annu. Rev. Biochim. 56:615, 1987.

Lefkowitz, RJ, et al.: Trends Pharmacol. Sci. 7:444, 1986.

Nestor, EJ, Walaas, SI şi Greengard, P.: Science 225:1357, 1984.

Ostrowski, J., şi colab.: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:167, 1992.

Buscher, R., Herrmann, V. şi Insel, PA: Trends Pharmacol. Sci. 20:94, 1999.

Brogden, RN, şi colab.: Drugs 21:81, 1981.

Rudnick, G., şi colab.: Biochemistry 29:603, 1990.

Palmer, JD şi Nugent, CA: Pharmacotherapy 3:220, 1983.

Triggle, DJ: Adrenergice: catecolamine şi agenţi înrudiţi. În Wolff, ME (ed.). Burger's Medicinal Chemistry, a 4-a ed., partea a III-a. New York, John Wiley & Sons, 1981.

Nichols, AJ şi Ruffolo, RR, Jr.: Relaţii structură-activitate pentru agoniştii şi antagoniştii adrenoreceptor. În Ruffolo, RR, Jr. (ed.). «-Adrenoceptori: biologie moleculară, biochimie şi farmacologie. Progress in Basic Clinical Pharmacology, voi. 8. Basel, Karger, 1991, p. 75.

Hieble, JP: Relaţii structură-activitate pentru activarea şi blocarea adrenoceptorilor. În Ruffolo, RR, Jr. (ed.). ^-Adrenoceptori: biologie moleculară, biochimie şi farmacologie. Progress in Basic Clinical Pharmacology, voi. 7. Basel, Karger, 1991, p. 105.

Easson, LH şi Stedman, E.: Biochem. J. 27:1257, 1933.

Ruffolo, RR, Jr. şi Waddel, JE: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 224:559, 1983.

Langer, SZ, Cavero, I. şi Massingham, R.: Hypertension 2:372, 1980.

de Jonge, A., Timmermans, PB şi van Zwieten, PA: Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 317:8, 1981.

Comer, WT, şi Matier, WL: agenţi antihipertensivi. În Wolff, ME (ed.). Burger's Medicinal Chemistry, a 4-a ed., partea a III-a. New York, John Wiley & Sons, 1981, p. 285.

Bousquet, P., şi colab.: Ann. NY Acad. Sci. 881:272, 1999.

Head, GA: Ann. NY Acad. Sci. 881:279, 1999.

Piletz, JE, şi colab.: Ann. NY Acad. Sci. 1009-1043, 2003.

Dardonville, C. şi Rozas, I.: Med. Res. Rev. 24:639, 2004.

MacMillan, LB, şi colab.: Science 273:801, 1996.

Link, RE, şi colab.: Science 273:803, 1996.

Ruffolo, RR, Jr., et al.: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 33:243, 1993.

Davies, J. şi Quinlan, JE: Neuroscience 16:673, 1985.

Ruffolo, RR, Jr., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 219:447, 1981.

Majerus, TC, şi colab.: Pharmacotherapy 9:245, 1989.

Clark, RB, şi colab.: Mol. Pharmacol. 49:182, 1996.

Anderson, GP, Linden, A. şi Rabe, KF: Eur. Respir. J. 7:569, 1994.

Sawa, M. şi Harada, H.: Curr. Med. Chim. 13:25, 2006.

Andraws, R., şi colab.: Prog. Cardiovasc. Dis. 47:271, 2005.

Honkanen, E., şi colab.: J. Med. Chim. 26:1433, 1983.

Ferry, N., şi colab.: Br. J. Pharmacol. 78:359, 1983.

Holm, KJ şi Markham, A.: Drugs 57:607, 1999.

Powell, CE, şi Slater, IH: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 122:480, 1958.

Black, JW şi Stephenson, JS: Lancet 2:311, 1962.

Kaiser, C., şi colab.: J. Med. Chim. 20:687, 1977.

Riddell, JG, Harron, DWG şi Shank, RG: Clin. Farmacokineta. 12:305, 1987.

Walle, T., şi colab.: Biochem. Pharmacol. 37:115, 1988.

Gold, EH, şi colab.: J. Med. Chim. 25:1363, 1982.

Nichols, AJ, şi colab.: Chirality 1:265, 1989.

Lysko, PG, Feuerstein, GZ şi Ruffolo, RR, Jr.: Pharm. Ştiri 2:12, 1995.

LECTURĂ SELECTATĂ

Abraham, DJ (ed.): Adrenergice şi agenţi de blocare adrenergică. În Chimia medicinală şi descoperirea medicamentelor lui Burgers, ed. a 6-a, voi. 6. Hoboken, NJ, John Wiley and Sons, 2003.

Burnham, TH şi Schwalm, A. (eds.). Fapte şi comparaţii despre droguri. St. Louis, Wolters-Kluwer, 2007.

Cooper, JR, Bloom, FE şi Roth, RH: Baza biochimică a neurofarmacologiei, ed. a 8-a. New York, Oxford University Press, 2003.

Westfall, TC şi Westfall, DP: Agonişti şi antagonişti adrenergici. În Brunton, LL, Lazo, JS şi Parker, KL (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. a 11-a. New York, McGraw-Hill, 2006, p. 237.

Westfall, TC şi Westfall, DP: Neurotransmisia: Sistemele nervoase motor autonom şi somatic. În Brunton, LL, Lazo, JS şi Parker, KL (eds.). Baza farmacologică a terapiei, ed. a 11-a. New York, McGraw-Hill, 2006, p. 137.

CAPITOLUL 17

Medicamente colinergice şi agenţi înrudiţi

STEPHEN J. CUTLER

Acest capitol descrie rolul pe care sistemul nervos autonom îl joacă în reglarea sistemului mamiferelor. Acest capitol susţine faptul că acetilcolina (ACh) joacă un rol critic în mecanismele de reglare a fiziologiei umane. Aceasta, la rândul său, nu serveşte doar la dezvoltarea agenţilor care imită efectul ACh, ci şi a celor care îi blochează efectele ca agenţi terapeutici. Prin aceste evoluţii, oamenii de ştiinţă obţin o mai bună înţelegere a modului de tratare a bolilor precum boala Alzheimer, boala Parkinson şi, cel mai recent, vezica urinară hiperactivă. Pentru ca farmaciştii să fie buni practicieni, este necesar să înţeleagă modul în care sistemul nervos autonom influenţează funcţia fiziologică normală, precum şi modul în care acestea pot fi utilizate în manipularea bolilor.

Puţine sisteme, dacă există, au fost studiate la fel de amplu ca cele inervate de neuroni care eliberează ACh la terminaţiile lor. Încă din studiile clasice ale lui Dale1, care a descris acţiunile esterilor şi eterilor colinei asupra organelor izolate şi relaţia lor cu muscarina, farmacologii, fiziologii, chimiştii şi biochimiţii şi-au aplicat cunoştinţele pentru a înţelege acţiunile nervului colinergic şi ale neurotransmiţătorului său. Progresele în aplicaţiile biotehnologiei şi chimiei au dezvoltat sonde care au descoperit complexitatea acţiunii ACh asupra neuronilor şi receptorilor colinergici, necunoscut când ACh a fost demonstrat pentru prima dată în inima broaştei în 1921 de către Loewi ca substanţă eliberată prin stimularea nervului vag.2

Acest capitol include medicamentele şi substanţele chimice care acţionează asupra nervilor colinergici sau a ţesuturilor pe care le inervează pentru a imita sau bloca acţiunea ACh. Medicamentele care imită acţiunea ACh fac acest lucru fie prin acţionarea directă asupra receptorilor colinergici din ţesut, fie prin inhibarea acetilcolinesterazei (AChE), enzima care inactivează ACh la nivelul terminalului nervos. Substanţele chimice care se leagă sau concurează cu ACh pentru legarea la receptor pot bloca neurotransmisia colinergică.

CH3 O

eu . f II
h3c—n+—ch2-ch2—o—c—ch3

ch3 Acetilcolina

Nervii colinergici se găsesc în sistemul nervos periferic şi sistemul nervos central (SNC) al oamenilor. Prezenţa sa în SNC primeşte în prezent cea mai mare atenţie, deoarece cercetătorii încep să dezvăluie misterele din jurul deficienţei cognitive şi, mai ales, a bolii Alzheimer. Terminaţiile sinaptice din cortexul cerebral, corpul striat, hipocamp şi alte câteva regiuni din SNC sunt bogate în ACh şi în enzimele care sintetizează şi hidrolizează

acest neurotransmiţător. Multe experimente arată că agoniştii şi antagoniştii receptorilor colinergici pot modifica producţia de neurotransmiţători, inclusiv ACh, din preparatele din creier. Deşi funcţia ACh în creier şi trunchi cerebral nu este clară, ea a fost implicată în memoria şi activitatea comportamentală la om.3 Sistemul nervos periferic este format din acei nervi din afara axei cefalorahidiane şi include nervii somatici şi sistemul nervos autonom. Nervii somatici sunt formaţi dintr-un nerv senzitiv (aferent) şi un nerv motor (eferent). Nervii motori iau naştere din măduva spinării şi se proiectează neîntrerupt în tot corpul către tot muşchiul scheletic. ACh mediază transmiterea impulsurilor de la nervul motor la muşchiul scheletic (adică, joncţiunea neuromusculară).

Sistemul nervos autonom este compus din două diviziuni: simpatic şi parasimpatic. ACh serveşte ca neurotransmiţător atât la terminaţiile nervoase preganglionare simpatice cât şi parasimpatice, fibrele nervoase postganglionare în diviziunea parasimpatică şi unele fibre postganglionare (de exemplu, glandele salivare şi sudoripare) în diviziunea simpatică a sistemului nervos autonom. Sistemul nervos autonom reglează activităţile muşchilor netezi şi secreţiilor glandulare. Acestea, de regulă, funcţionează sub nivelul conştiinţei (de exemplu, respiraţia, circulaţia, digestia, temperatura corpului, metabolismul). Cele două diviziuni au efecte contrastante asupra mediului intern al corpului. Diviziunea simpatică se descarcă frecvent ca o unitate, mai ales în condiţii de furie sau frică şi consumă energie. Diviziunea parasimpatică este organizată pentru descărcare discretă şi localizată şi stochează şi conservă energia.

Medicamentele şi substanţele chimice care provoacă reacţia diviziunii parasimpatice sunt denumite parasimpatomimetice, în timp ce cele care blochează acţiunile sunt numite parasimpatolitice. Agenţii care imită diviziunea simpatică sunt simpatomimetici, iar cei care blochează acţiunile sunt simpaticolitici. O altă clasificare folosită pentru a descrie medicamentele şi substanţele chimice care acţionează asupra sistemului nervos sau a structurilor pe care fibrele le inervează se bazează pe neurotransmiţătorul eliberat la terminaţia nervoasă. Medicamentele care acţionează asupra sistemului nervos autonom se împart în adrenergice, pentru acele fibre simpatice postganglionare care eliberează norepinefrină şi epinefrină, şi colinergice, pentru fibrele rămase în sistemul nervos autonom şi fibrele motorii ale nervilor somatici care eliberează ACh.

0 RECEPTORI COLINERGICI

Există două tipuri distincte de receptori pentru ACh care diferă ca compoziţie, localizare şi funcţie farmacologică şi au agonişti şi antagonişti specifici. Receptorii colinergici au fost caracterizaţi ca fiind nicotinici şi muscarinici pe baza capacităţii lor de a fi legaţi de alcaloizii naturali nicotină şi, respectiv, muscarină. Subtipurile de receptori care diferă ca locaţie şi specificitate faţă de agonişti şi antagonişti au fost identificate atât pentru receptorii nicotinici, cât şi pentru cei muscarinici.

Receptorii nicotinici

Receptorii nicotinici sunt cuplați direct la canalele ionice și, atunci când sunt activați de Ach, mediază răspunsuri foarte rapide. Canalele ionice sunt responsabile pentru excitabilitatea electrică a celulelor nervoase și musculare și pentru sensibilitatea celulelor senzoriale. Canalele sunt pori care se deschid sau se închid într-un mod „tot sau nimic" pe scale de timp care variază de la 0,1 la 10 milisecunde pentru a oferi căi apoase prin membrana plasmatică pe care ionii le pot traversa. Factorii care afectează selectivitatea porilor ionici includ atât sarcina cât și dimensiunea ionului. Ionii în soluție apoasă sunt hidratați. Apa din jurul ionului este caracterizată prin prezența a două structuri distincte de apă: un strat strâns legat, foarte ordonat, care înconjoară imediat ionul și un al doilea strat, mai puțin structurat4 (Fig. 17.1). Transportul ionilor printr-un canal necesită o oarecare denudare a învelișului de apă din jur. Gradul de organizare al structurii apei determină energia necesară pentru eliminarea hidratării

Figura 17.1 • Cation hidratat care arată un înveliș de apă foarte structurat în jurul cationului (A), un strat mai puțin structurat care înconjoară învelișul de apă interioară (B) și apă într-o stare „normală" (C). (Cu permisiunea autorului și a Societății Regale de Chimie.)

De la Triggle, DJ: Interacțiuni neurotransmițător-receptor. San Diego, Academic Press, 1971.

înveliș și este un factor în selectivitatea acelui canal ionic.5 Tabelul 17.1 enumeră razele efective ale cationilor alcalini și alcalino-pământos.

Receptorul nicotinic ACh a fost primul neurotransmițător izolat și purificat într-o formă activă.6 Este o glicoproteină încorporată în membrana polisinaptică care poate fi obținută din organele electrice ale razei marine, Torpedo californica și anghila electrică, Electrophorus electricus. Receptorul este reprezentat ca o proteină cilindrică de aproximativ 250.000 Da și constă din lanțuri polipeptidice cu cinci subunități, dintre care două par a fi identice. Fiecare lanț conține un situs de legare încărcat negativ pentru gruparea de amoniu cuaternar a ACh. Receptorul pare să existe ca un dimer al celor două monomeri de lanț polipeptidic cu cinci subunități legați printr-o legătură disulfură între 5 lanțuri. O proteină structurală cu greutate moleculară 43.000 leagă receptorul nicotinic de membrană (Fig. 17.2). Cu atât de multe variabile în subunități, sunt disponibile multe combinații de receptori de subtip nicotinici.

Când neurotransmițătorul ACh se leagă de receptorul nicotinic, provoacă o modificare a permeabilității membranei pentru a permite trecerea cationilor mici Ca2+, Na+ și K+. Efectul fiziologic este depolarizarea temporară a plăcii de capăt. Această depolarizare are ca rezultat contracția musculară la o joncțiune neuromusculară sau, așa cum se întâmplă în ganglionii autonomi, continuarea impulsului nervos. Receptorii ACh nicotinici

neuromusculari sunt de interes ca ţinte pentru anticorpii autoimuni în miastenia gravis şi pentru relaxanţii musculari utilizaţi în cursul procedurilor chirurgicale. Receptorii nicotinici din ganglionii autonomi, atunci când sunt blocaţi de medicamente, pot juca un rol în controlul hipertensiunii arteriale.

SUBTIPURI DE RECEPTOR NICOTINIC

Receptorii nicotinici localizaţi în joncţiunea neuromusculară diferă de cei de pe neuroni, cum ar fi cei din SNC şi ganglionii autonomi, prin faptul că au specificităţi diferite de ligand. Receptorii nicotinici de la joncţiunea neuromusculară (N1) sunt blocaţi de succinilcolină, d-tubocurarina şi decametoniu şi stimulaţi de feniltrimetilamoniu. Receptorii N2-nicotinici se găsesc în ganglionii autonomi. Ele sunt blocate de hexametoniu şi trimetafan, dar stimulate de tetrametilamoniu şi dimetil-4-fenilpiperazinium (DMPP). Subtipuri de receptori nicotinici

au fost identificate, de asemenea, în multe regiuni ale SNC; cu toate acestea, funcţia lor farmacologică nu este încă pe deplin înțeleasă.10 Chiar şi aşa, se fac încercări mari de a înţelege rolul atâtor subtipuri de receptori, în special cele găsite în SNC.11,12.

CH' CH'

H'C N+ (CH2)6 N+ CH'

CH' CH'

CH3 CH3

eu .'

H3C N+ (CH2)10 N+ CH'

CH' CH'

Decametoniu

CH'

n+—CH'

CH'

Receptorii muscarinici

Receptorii muscarinici joacă un rol esenţial în reglarea funcţiilor organelor inervate de sistemul nervos autonom pentru a menţine homeostazia organismului. Acţiunea ACh asupra receptorilor muscarinici poate duce la stimularea sau inhibarea sistemului de organe afectat. ACh stimulează secreţiile din glandele salivare şi sudoripare, secreţiile şi contracţia intestinului şi constricţia căilor respiratorii ale tractului respirator. Inhibă contracţia inimii şi relaxează muşchii netezi ai vaselor de sânge.

Încă din 1980, a devenit evident că un singur tip de receptor muscarinic nu ar putea media acţiunile ACh. Cercetările privind receptorii colinergici au crescut începând cu anii 1980, deoarece aceşti receptori reprezintă ţinte potenţiale pentru medicamente utile pentru stările de boală care devin din ce în ce mai răspândite din cauza populaţiei noastre în creştere de persoane în vârstă. Rezultatul acestor studii a fost descoperirea mai multor subtipuri de receptori muscarinici.

Receptorii muscarinici mediază efectele lor prin activarea proteinelor de legare a guanozin trifosfat (GTP) (proteine G). Aceşti receptori au şapte elice proteice care transcend membrana plasmatică, creând patru domenii extracelulare şi patru domenii intracelulare (Fig. 17.3). Domeniul extracelular al receptorului conţine situsul de legare pentru ACh. Domeniul intracelular se cuplează cu proteinele G pentru a iniţia modificări biochimice care au ca rezultat acţiune farmacologică din activarea receptorului.

SUBTIPURI DE RECEPTOR MUSCARINIC

Dovezile din studiile farmacologice şi biochimice arată că subtipurile de receptori muscarinici sunt localizate în SNC şi sistemul nervos periferic.13,14 Studiile de clonare moleculară au relevat existenţa a cinci proteine moleculare diferite ale receptorilor muscarinici de mamifere. Receptorii donaţi au fost identificaţi ca m1 până la m5. In alta

Figura 17.3 • Model ipotetic al unui receptor muscarinic care arată localizarea domeniilor proteice elicoidale transmembranare şi a domeniilor extracelulare şi intracelulare care conectează cele şapte proteine «-helicoidale din membrană. (Retipărit din Goyal, RK: N. Engl. J. Med. 321:1024, 1989, cu permisiunea autorului şi a Societăţii Medicale din Massachusetts.)

metoda de identificare, subtipurile de receptori muscarinici au fost definite pe baza afinităţii lor pentru agoniştii şi antagoniştii selectivi şi a efectelor farmacologice pe care le provoacă. Aceşti receptori sunt desemnaţi cu majuscule şi numere de indice de la M1 la M5. Convenţia de nomenclatură adoptată pentru aceşti receptori este aceea că subtipurile definite farmacologic M1, M2 şi M3 corespund subtipurilor definite genetic m1, m2 şi m3.

Proteina derivată din gena m4 este denumită subtipul M4 și are multe proprietăți farmacologice similare cu cele ale subtipului M2. Produsul genei receptorului m5 nu are un profil farmacologic echivalent.

Receptorii M1. Chiar dacă moleculele nu au selectivitate exclusivă asupra subtipurilor de receptori muscarinici, receptorii M1 au fost definiți ca cei cu afinitate mare pentru pirenzepină și afinitate scăzută pentru compuși precum AF-DX 116. Ei au fost denumiți neuronali datorită distribuției lor în anumite structuri cerebrale. Pe lângă SNC, receptorii M1 sunt localizați în glandele exocrine și ganglionii autonomi. La oameni, acești receptori par să afecteze atenția de excitare, somnul cu mișcarea rapidă a ochilor (REM), răspunsurile emoționale, tulburările afective, inclusiv depresia și modularea stresului. Se crede că ei participă la funcțiile superioare ale creierului, cum ar fi memoria și învățarea. Cercetarea bolii Alzheimer a implicat neuronii și receptorii colinergici, dar dovezile nu arată în mod concludent că acestea sunt cauzele primare ale bolii. Receptorii M1 au fost identificați în glandele submucoase și în unele mușchi netezi. Ele sunt localizate în celulele parietale din tractul gastrointestinal (GI) și în ganglionii autonomi periferici, cum ar fi ganglionii intramurali ai peretelui stomacului. Când sunt stimulați, receptorii M1 provoacă secreție gastrică.15 Deși McN-A343 este un agonist selectiv, clorhidratul de pirenzepină (HCl) acționează ca un antagonist și a fost utilizat în afara Statelor Unite pentru tratamentul bolii ulcerului peptic.

Receptorii M2. Receptorii M2 sunt identificați prin afinitatea lor mare pentru metoctramină, o poliamină, și prin afinitatea lor scăzută pentru pirenzepină. Receptorii M2 sunt numiți și receptori muscarinici cardiaci deoarece sunt localizați în atrii și în țesutul conducător al inimii. Stimularea lor determină o scădere a forței și a ratei de contracție a mușchilor cardiaci. Aceste efecte pot fi produse prin afectarea nivelurilor intracelulare de K+ și Ca2+ din țesutul cardiac. Receptorii M2 activează canalele K+ pentru a provoca hiperpolarizarea celulelor cardiace, ducând la bradicardie. Acești receptori pot acționa, de asemenea, printr-o proteină G inhibitoare (Gi) pentru a reduce activitatea adenilat-ciclazei și a scădea nivelurile ciclice de 3',5'-adenozin monofosfat (cAMP) în celulele cardiace. Nivelurile mai scăzute de cAMP scad cantitatea de Ca2+ liber din celulele cardiace și încetinesc ritmul cardiac.16 Receptorii M2 pot servi și ca autoreceptori la terminalele presinaptice ale nervilor colinergici postganglionari pentru a inhiba eliberarea ACh. Echilibrul efectelor multiplelor subtipuri de receptori muscarinici determină dimensiunea căilor respiratorii ale mușchiului neted din bronhiole. Contracția este în primul rând rezultatul acțiunii ACh asupra receptorilor M3 (vezi pagina următoare) după stimularea vagului. În același timp, ACh stimulează autoreceptorii inhibitori M2 localizați pe terminațiile nervoase pentru a limita eliberarea de ACh. La astmatici receptorii neuronali M2 din plamani nu functioneaza normal.17

Receptorii M3. Receptorii M3, denumiți receptori muscarinici glandulari, sunt localizați în glandele exocrine și în mușchii netezi. Efectul lor asupra acestor sisteme de organe este în mare parte stimulator. Secrețiile glandulare din celulele lacrimale, salivare,

bronşice, pancreatice şi mucoase din tractul gastrointestinal sunt caracteristice activării receptorului M3. Contracţia muşchiului neted visceral este, de asemenea, un rezultat al stimulării receptorului M3. Aceste efecte stimulatoare sunt mediate prin activarea proteinei G a fosfolipazei C (PLC) pentru a forma trifosfatul de inozitol al doilea mesager (IP3) şi diacilglicerol (DAG). Descoperirile din ultimul deceniu au arătat că endoteliul poate controla tonusul muşchiului neted vascular prin sinteza unui relaxant puternic, factorul de relaxare derivat din endoteliu (EDRF), acum identificat ca oxid nitric (NO) şi o substanţă vasoconstrictoare, factorul contractant derivat din endoteliu (EDCF). Sinteza şi eliberarea acestor substanţe contribuie la tonusul epiteliului vascular. Receptorii M3, atunci când sunt activaţi în celulele endoteliale, provoacă eliberarea de EDRF şi contribuie la vasodilataţie.18

Receptorii M4. Receptorii M4, ca şi receptorii M2, acţionează prin intermediul proteinei Gi pentru a inhiba adenilat ciclaza. Ele funcţionează şi printr-o acţiune directă de reglare asupra canalelor ionice K+ şi Ca2+. Receptorii M4 din muşchiul neted traheal, atunci când sunt stimulaţi, inhibă eliberarea de ACh19 în acelaşi mod în care o fac receptorii M2.

Receptorii M5. Rămâne de efectuat multe cercetări asupra subclasei M5 de receptori. Deoarece ARN-ul mesager al receptorului M5 (ARNm) se găseşte în substanţa neagră, s-a sugerat că receptorii M5 pot regla eliberarea de dopamină la terminalele din interiorul striatului.

EFECTE BIOCHIMICE ALE STIMULĂRII RECEPTORULUI MUSCARINIC

Transmisia la sinapsă care implică mesageri secundi este mult mai lentă, aproximativ 100 ms, în comparaţie cu cele câteva milisecunde la sinapse în care canalele ionice sunt activate direct. Reacţia întârziată la stimularea receptorului este cauzată de o cascadă de evenimente biochimice care trebuie să apară pentru a provoca răspunsul farmacologic (Fig. 17.4). Secvenţa evenimentelor din aceste sisteme de mesager secund începe cu activarea receptorilor de către un agonist şi implică activarea proteinelor G care sunt legate de o porţiune a domeniului intracelular al receptorului muscarinic.20 Proteinele G sunt numite aşa datorită interacţiunii lor cu nucleotidele de guanină GTP şi guanozin difosfat (GDP). Ei traduc interacţiunile medicament-receptor de la suprafaţa celulei în componente din interiorul celulei pentru a crea răspunsul biologic. Proteinele G constau din trei subunităţi, a, [3 şi y. Când receptorul este ocupat, subunitatea a, care are activitate enzimatică, catalizează conversia GTP în GDP. Subunitatea a legată de GTP este forma activă a proteinei G care se poate asocia cu diferite enzime (adică, PLC şi adenilat ciclază) şi canale ionice (K+ şi Ca2+). Proteinele G sunt variate, iar subunitatea a poate provoca activarea (Gs) sau inactivarea (Gi) a enzimelor sau canalelor. Studii recente sugerează că subunităţile [3 şi y contribuie şi ele la efectele farmacologice.21

Un singur complex medicament-receptor poate activa mai multe molecule de proteină G şi fiecare, la rândul său, poate rămâne asociată cu o moleculă ţintă (de exemplu, o enzimă) şi poate provoca producerea multor molecule, amplificând rezultatul

Figura 17.4 • Mecanisme biochimice propuse de acţiune a receptorilor colinergici. A. ACh activează o proteină G (a, p, y) în sistemul fosfolipazei pentru a activa enzima membranară fosfolipaza C (PLC), sporind contracţia musculară. B. Inhibarea sistemului de adenil-ciclază printr-o proteină G inhibitoare («1) pentru a determina relaxarea musculară.

combinaţia iniţială medicament-receptor. Receptorii M1, M3 şi M5 activează PLC, provocând eliberarea de IP3 şi DAG, care la rândul lor eliberează Ca2+ intracelular şi, respectiv, activează protein kinaze. Receptorii M2 şi M4 produc inhibarea adenilat-ciclazei.

Sistemul de fosfoinozitol. Sistemul de fosfoinozitol necesită descompunerea fosfatidilinozitol 4,5-difosfatului (PIP2) legat de membrană prin PLC la IP3 şi DAG, care servesc ca mesageri secundi în celulă. IP3 mobilizează Ca2+ din depozitele intracelulare din reticulul endoplasmatic pentru a creşte Ca2+ liber citosolic. Ca2+ activează kinazele dependente de Ca2+ (de exemplu, troponina C în muşchi) direct sau se leagă de proteina de legare a Ca2+, calmodulină, care activează kinazele dependente de calmodulină. Aceste kinaze fosforilează enzimele specifice celulei pentru a provoca contracţia musculară. DAG este asemănător lipidelor şi acţionează în planul membranei prin activarea proteinei kinazei C pentru a determina fosforilarea proteinelor celulare, ducând şi la contracţia musculară (Fig. 17.4).22,23.

Adenilat Ciclază. Adenilat ciclaza, o enzimă membranară, este o altă ţintă a activării receptorului muscarinici. Al doilea mesager cAMP este sintetizat în celulă din adenozin trifosfat (ATP) prin acţiunea adenilat ciclazei. Efectele de reglare ale cAMP sunt multe, deoarece poate activa diferite proteine kinaze. Protein kinazele catalizează fosforilarea enzimelor şi canalelor ionice, modificând cantitatea de calciu care intră în celulă şi afectând astfel

contractia musculara. Activarea receptorului muscarinic determină niveluri mai scăzute de AMPc, reducând activitatea kinazei dependente de proteina cAMP şi o relaxare a contracţiei musculare. Unii au sugerat că o proteină inhibitoare de GTP (Gi) reduce activitatea adenilat-ciclazei, provocând relaxarea muşchilor netezi (Fig. 17.4).20,24.

Canale ionice. Pe lângă acţiunea protein kinazelor care fosforilează canalele ionice şi modifică conductanţa ionică, proteinele G sunt cuplate direct la canalele ionice pentru a le regla acţiunea.24 Canalul Ca2+ de pe membrana celulară este activat de proteinele G fără a fi nevoie de un al doilea mesager pentru a permite Ca2+ să intre în celulă.

Subunitatea a proteinei G din ţesutul cardiac acţionează direct pentru a deschide canalul K+, producând hiperpolarizarea membranei şi încetinind ritmul cardiac.

O NEUROCHIMIE COLINERGICA

Neuronii colinergici sintetizează, stochează şi eliberează ACh (Fig. 17.5). De asemenea, neuronii formează colin acetiltransferaza (ChAT) şi AChE. Aceste enzime sunt sintetizate în

Capitolul 17 # Medicamente colinergice şi agenţi înrudiţi 563 soma neuronului şi distribuită în tot neuronul prin flux axoplasmatic. AChE este, de asemenea, localizat în afara neuronului şi este asociat cu celulele neurogliale din fanta sinaptică. ACh este preparat în terminaţia nervoasă prin transferul unei grupări acetil de la acetil-coenzima A (CoA) la colină. Reacţia este catalizată de ChAT. Studiile de fracţionare celulară arată că o mare parte din ACh este conţinută în veziculele sinaptice din terminaţia nervoasă, dar că o parte este, de asemenea, liberă în citosol. Colina este substratul limitativ pentru sinteza ACh. Cea mai mare parte a colinei pentru sinteza ACh provine din hidroliza ACh în sinapsă. Colina este recapturată de terminalul presinaptic ca parte a unui sistem de absorbţie cu afinitate ridicată sub influenţa ionilor de sodiu25 pentru a sintetiza ACh.

Mai multe baze de amoniu cuaternar acţionează ca inhibitori competitivi ai captării colinei. Hemicoliniul (HC-3), un hemiacetal ciclic biscuaternar şi analogul trietilic al colinei, 2-hidroxietiltrietilamoniul, acţionează la nivelul membranei presinaptice pentru a inhiba absorbţia de mare afinitate a colinei în neuron. Aceşti compuşi provoacă o paralizie întârziată la sinapsele colinergice activate repetitiv şi pot produce paralizie respiratorie la animalele de testat. Blocul întârziat este cauzat de epuizarea ACh stocat, care poate fi

inversată de colină. Gruparea acetil utilizată pentru sinteza ACh este obţinută prin conversia glucozei în piruvat în citosolul neuronului şi eventual formarea de acetil-CoA. Datorită impermeabilităţii membranei mitocondriale la acetil-CoA, acest substrat este adus în citosol cu ajutorul unui „purtător" de acetil.

Sinteza ACh din colină şi acetil-CoA este catalizată de ChAT. Transferul grupării acetil de la acetil-CoA la colină poate fi printr-o reacţie aleatorie sau ordonată de tipul Theorell-Chance. În secvenţa ordonată, acetil-CoA se leagă mai întâi de enzimă, formând un complex (EA) care apoi se leagă de colină. Gruparea acetil este transferată, iar ACh format se disociază de situsul activ al enzimei. CoA este apoi eliberat din complexul enzimatic, EQ, pentru a regenera enzima liberă. Schema este diagramată în Figura 17.6. ChAT este inhibată in vitro de iodură de trans-N-metil-4-(1-naftil vinil)piridiniu26; cu toate acestea, activitatea sa inhibitoare la animale întregi este nesigură.27

ACh nou format este eliberat din membrana presinaptică atunci când un potenţial de acţiune nervos invadează un terminal nervos presinaptic.28 Eliberarea de ACh rezultă din depolarizarea terminalului nervos de către potenţialul de acţiune, care modifică permeabilitatea membranei la Ca2+. Calciul intră în terminalul nervos şi provoacă eliberarea conţinutului mai multor vezicule sinaptice care conţin ACh în fanta sinaptică.

Această explozie sau eliberare cuantică de ACh provoacă depolarizarea membranei postsinaptice. Numărul de cuante de ACh eliberate poate ajunge la câteva sute la o joncțiune neuromusculară, fiecare cuantă conținând între 12.000 și 60.000 de molecule. ACh este, de asemenea, eliberat spontan în cantități mici din membranele presinaptice. Această cantitate mică de neurotransmițător menține

Figura 17.6 • Sinteza ordonată a acetilcolinei (ACh) prin colin acetiltransferaza (ChAT).

tonusul muscular prin acțiunea asupra receptorilor colinergici de pe membrana postsinaptică.

iodură de trans-/V-metil-4-(1-naftilvinil)piridiniu

După ce ACh a fost eliberat în fanta sinaptică, concentrația sa scade rapid. Este în general acceptat că există suficient AChE la terminațiile nervoase pentru a hidroliza în colină și a aceta orice ACh care a fost eliberat. De exemplu, există suficient AChE în joncțiunea nervoasă a mușchiului intercostal de șobolan pentru a hidroliza aproximativ 2,7 X 108 molecule de ACh în 1 ms; aceasta depășește cu mult cele 3 X 106 molecule eliberate de un impuls nervos.29

O AGONISTI COLINERGICI

Stereochimia colinergică

Au fost utilizate trei tehnici pentru a studia proprietățile conformaționale ale ACh și ale altor substanțe chimice colinergice: cristalografia cu raze X, rezonanța magnetică nucleară (RMN) și modelarea moleculară prin calcul. Fiecare dintre aceste metode poate raporta distribuția spațială a atomilor dintr-o moleculă în termeni de unghiuri de torsiune. Un unghi de torsiune este definit ca unghiul format între două plane, de exemplu, de atomii O1—C5—C4—N din ACh. Unghiul dintre atomii de oxigen și azot este cel mai bine descris cu ajutorul proiecțiilor Newman (Fig. 17.7). Un unghi de torsiune are un semn pozitiv atunci când legătura atomului din față este rotită spre dreapta pentru a eclipsa legătura atomului din spate. Orientarea spațială a ACh este descrisă de patru unghiuri de torsiune (Fig. 17.8).

Conformația fragmentului de colină a ACh a atras cea mai mare atenție în studiile referitoare la structura și

Figura 17.7 • Orientarea spațială a atomilor O1—C5—C4—N în ACh.

activitate farmacologică. Unghiul de torsiune (r2) determină orientarea spaţială a capului cationic al ACh faţă de grupul ester. Studiile de difracţie cu raze X au arătat că unghiul de torsiune (r2) pe ACh are o valoare de +77°. Mulţi compuşi care sunt agonişti ai receptorilor muscarinici care conţin o componentă de colină (de exemplu, O-C-C-N+[CH3]3) au o conformaţie sinclinală preferată (gauche), cu valorile r2 variind de la 68° la 89° (Tabelul 17.2). Forţele de împachetare intermoleculare în cristal, precum şi interacţiunile electrostatice dintre grupul de azot încărcat şi oxigenul eteric al grupului ester sunt probabil cei doi factori dominanti care conduc la o preferinţă pentru conformaţia sinclinală în starea cristalului. Unii esteri de colină prezintă o conformaţie antiperiplanară (trans) între grupările oniu şi ester. De exemplu, clorura de carbamoil colină (r2, +178°) este stabilizată în această conformaţie trans prin mai multe legături de hidrogen. Iodura de acetiltiocolină (r2, +171°) se află în această conformaţie datorită prezenţei atomului de sulf mai voluminos şi mai puţin electronegativ, iar iodura de (+) trans-(1 S,2S)-acetoxi-ciclopropiltrimetilamoniu (r2, +137°) este fixată în această conformaţie prin ciclul de rigiditate al inelului.

Spectroscopia RMN a moleculelor colinergice în soluţie este mai limitată decât cristalografia în delimitarea conformaţiei compuşilor şi se limitează la determinarea unghiului de torsiune O1—C5—C4—N. Majoritatea datelor RMN sunt în acord cu rezultatele studiilor de difracţie cu raze X. Studiile RMN indică faptul că ACh şi metacolina aparent nu sunt în cea mai stabilă conformaţie trans, dar există într-unul dintre cei doi conformeri gauche30 (Fig. 17.9). Acest lucru poate rezulta din interacţiuni intramoleculare puternice care stabilizează conformaţia acestor molecule în soluţie.31

Calculele orbitale moleculare bazate pe principiile mecanicii cuantice pot fi utilizate pentru a determina minimele energetice ale legăturilor rotative şi pentru a prezice conformaţiile preferate pentru moleculă. Prin intermediul mecanicii moleculare, analiza conformaţională teoretică a descoperit că ACh are un minim de energie pentru unghiul de torsiune r2 la aproximativ 84° şi că conformaţia preferată a ACh corespunde îndeaproape în soluţie apoasă cu cea găsită în starea cristalină.

Studiul interacţiunilor dintre bimolecule şi molecule mici este de mare interes şi importanţă pentru înţelegerea acţiunii medicamentului. Aceste studii sunt provocatoare

T1 05—04 — N — C3 c c

t2 01—C5 — C4 — N \6 1 5 4 /

t3 C6 —01—C5 —C4 /C —o —C —C —N —C2

r4 C7 —C6 —01—C5 0 C

2 3

Figura 17.8 • Unghiurile de torsiune ACh.

TABELUL 17.2 Proprietăţi conformaţionale ale unor agenţi colinergici

O1-C5-C4-N

Unghi de torsiune compus

De la Shefter, E.: Variaţii structurale în legendele colinergice. În Triggle, DJ, Moran, JF şi Barnard, EA (eds.). Interacţiuni cu ligand colinergic. New York, Academic Press, 1971, p. 87-89.

din cauza dimensiunii mari a cel puţin unei molecule. Pentru prima dată, conformaţia unui neurotransmiţător a fost determinată pentru o moleculă în stare legată. ACh este transformat din conformaţia gauche în stare liberă într-o conformaţie aproape trans atunci când este legat de receptorul nicotinic.32 Conformaţia activă a agoniştilor muscarinici de pe receptorul lor are un unghi diedru de r2 între 110° şi 117°.33.

Efectele parasimpatomimetice ale muscarinei au fost raportate pentru prima dată în 1869,34 dar structura sa nu a fost elucidată până în 1957.35 Muscarina are patru izomeri geometrici: muscarine, epimuscarine, alomuscarine şi epialomuscarine (Fig. 17.10). Niciunul nu are un centru sau un plan de simetrie. Fiecare izomer geometric poate exista ca o pereche enantiomerică. Activitatea muscarinei, un agonist neselectiv al receptorului muscarin, rezidă în principal în enantiomerul (+)-muscarin care apare în mod natural.

Este în esenţă lipsit de activitate nicotină şi aparent are stereochimia optimă pentru a acţiona asupra subtipurilor de receptori muscarinici. Moleculele sintetice cu un substituent pe atomul de carbon care corespunde carbonului jB al ACh prezintă, de asemenea, diferenţe mari în activitatea muscarinică între izomerii lor. Acetil-(+)-(S)-B-metilcolină, (+)-cis-(2S)-metil-(4R)-trimetilamoniu-1,3-dioxolan, (+)-trans-(1S,2S)-acetoxiciclopropiltrimetilamoniu şi (+)-(2S)-(2S)-(2S)-3-(2S) mai puternice şi mai puternice decât în mod natural enscarina au rapoarte foarte mari de activitate între izomerul (S) şi (R) (Tabelul 17.3). O observaţie similară poate fi făcută despre (+)-acetil-(S)-B-metilcolină, (+)-cis-(2S)-metil-(4R)-trimetilamoniu-1,3-dioxolan şi (+)-trans-(1S,2S)-acetoxiciclopropiltrimetilamoniu, toate

care au o configuraţie (S) la atomul de carbon care corespunde carbonului jB al ACh. Fiecare dintre aceste molecule muscarinice active poate fi desfăşurată pe receptor în acelaşi mod ca ACh şi (+)-muscarina. Raporturile lor (S)/(R) (Tabelul 17.3) arată cea mai mare stereoselectivitate a receptorului muscarinic din ileonul de cobai pentru configuraţia la carbonul adiacent grupului ester. În schimb, receptorii nicotinici nu sunt consideraţi la fel de stereoselectivi ca omologii lor muscarinici.

Relaţii structură-activitate

Deşi receptorii muscarinici au fost donaţi şi secvenţele de aminoacizi sunt cunoscute, structurile lor tridimensionale rămân nerezolvate. Astfel, nu este posibil să se utilizeze aceste informaţii singure pentru a proiecta molecule specifice de medicament. Oamenii de ştiinţă încă folosesc teste farmacologice şi biochimice pentru a determina cerinţele structurale optime pentru activitate. ACh este o moleculă relativ simplă. Chimia şi uşurinţa testării pentru activitatea biologică a ACh au permis producerea şi studierea a numeroşi derivaţi chimici. Modificările asupra moleculei pot fi împărţite în trei categorii: gruparea oniu, funcţia esterului şi fragmentul de colină.

Gruparea oniu este esenţială pentru activitatea intrinsecă şi contribuie la afinitatea moleculei pentru receptori, parţial prin energia de legare şi parţial datorită acţiunii sale ca grup de detectare şi dirijare. Datele de modelare moleculară arată că locul de legare este un reziduu de acid aspartic încărcat negativ în a treia dintre cele şapte elice transmembranare ale receptorului muscarinic.36 Pungile hidrofobe sunt situate în elicele 4, 5, 6 şi 7 ale receptorului muscarinic (Fig. 17.11). (de exemplu, pilocarpină, arecolină, nicotină şi oxotremorină). Izosterii de fosfoniu, sulfoniu, arsenoniu sau substituenţii mai mari decât metilul pe azot măresc dimensiunea fragmentului de oniu, produc difuzia sarcinii pozitive şi interferează steric cu interacţiunea corectă a medicamentului-receptor, ducând la scăderea activităţii (Tabelul 17.4).

Gruparea ester din ACh contribuie la legarea compusului de receptorul muscarinic din cauza formării legăturilor de hidrogen cu reziduurile de treonină şi asparagină la

situsul receptor. O comparaţie a activităţii colinergice a unei serii de compuşi alchiltrimetilamoniului [R-N+(CH3), R = C1-C9] arată n-amiltrimetilamoniul,38 care poate fi considerat a avea o dimensiune şi o masă similare cu cele ale ACh şi a fi cu o magnitudine mai slabă ca agonist muscarinic. Prezenţa grupării acetil în ACh nu este la fel de critică ca dimensiunea moleculei. Studierea unei serii de săruri de n-alchiltrimetilamoniu a relevat39 că, pentru o activitate muscarinică maximă, gruparea de amoniu cuaternar ar trebui să fie urmată de un lanţ de cinci atomi; aceasta a fost denumită regula celor cinci atomi.

Scurtarea sau prelungirea lanţului de atomi care separă gruparea ester de porţiunea oniu reduce activitatea muscarinică. O substituţie a fragmentului de colină scade atât activitatea nicotinică, cât şi cea muscarinică, dar activitatea muscarinică este scăzută într-o măsură mai mare. Activitatea nicotinica este redusa intr-un grad mai mare prin substituirea carbonului P. Prin urmare, acetil a-metilcolina, deşi mai puţin puternică decât ACh, are mai multă activitate nicotină decât muscarinică, în timp ce acetil-^-metilcolina (metacolină) prezintă mai multă activitate muscarinică decât nicotină. Hidroliza de către AChE este mai afectată de substituţiile carbonului [3 decât a carbonului a. Rata de hidroliză a acetil ^B-metilacetilcolinei racemice este de aproximativ 50% din cea a ACh; acetil a-ACh racemic este hidrolizat cu aproximativ 90% la fel de repede.

Oxotremorină. Oxotremorina [1-(-pirolidono)-4-pirolidino-2-butina] a fost considerată un stimulent muscarinic al SNC. Acţiunea sa asupra creierului produce tremurături la animalele de experiment. Creşte nivelul creierului de ACh la şobolani cu până la 40% şi a fost studiat ca medicament în tratamentul bolii Alzheimer. Deşi studiile anterioare au sugerat că această abordare de creştere a nivelurilor de ACh pentru a trata boala Alzheimer este utilă, această credinţă a fost foarte contestată de mulţi cercetători. Cu toate acestea, oxotremorina, ca agonist colinergic, facilitează stocarea memoriei.40 Aceste descoperiri au servit drept piste importante în dezvoltarea agenţilor utili în tratarea bolii Alzheimer. Deşi posedă grupe care nu apar în alţi agenţi muscarinici foarte activi, conformaţia trans a oxotremorinei arată că distanţele dintre posibilii centri activi corespund cu (+)-muscarine (Fig. 17.12).41.

Arecolina. Arecolina este un alcaloid obţinut din seminţele de nucă de betel (Areca catechu). Timp de mulţi ani, nativii Indiilor de Est au consumat nuca de betel ca o sursă de substanţă care creează euforie.

O RECEPTOR COLINERGIC

ANTAGONISTI

Caracterizarea receptorilor muscarinici poate fi extinsă acum dincolo de observaţiile farmacologice asupra sistemelor de organe (de exemplu, muşchi netezi, inimă) pentru a determina relaţiile structură-activitate. Constantele de disociere ale antagoniştilor din experimentele de legare a radioligandului asupra diferiţilor receptori muscarinici au jucat un rol major în identificarea acestor receptori şi selectivitatea antagoniştilor faţă de cele cinci subtipuri de receptori muscarinici. Antagoniştii cu afinitate mare pentru un receptor şi o afinitate scăzută pentru celelalte patru tipuri de receptori sunt totuşi foarte puţini şi mulţi antagonişti se leagă la mai multe subtipuri cu afinitate egală. Receptorii M1 au fost identificaţi ca cei cu afinitate mare pentru pirenzepină şi afinitate scăzută pentru un compus precum AF-DX 116. Pirenzepina poate distinge între M1 şi M2, M3 sau M5, dar are afinitate semnificativă pentru receptorii M4. Himbacina poate distinge între receptorii M1 şi M4. Methoctramina, o polimetilentetramină, nu numai că discriminează între receptorii M1 şi M2, dar are şi o bună selectivitate pentru receptorii muscarinici M2. Receptorii M2 se leagă de AF-DX 116 şi galamină, un agent de blocare neuromusculară. Receptorii M3 au o afinitate mare pentru 4-difenilacetoxi-N-metilpiperidină (4-DAMP) şi hexahidrosiladifenidol (HHSiD), dar

prezintă, de asemenea, afinitate pentru receptorii Mi şi M2.21 Tropicamida a fost raportată a fi un antagonist presupus al receptorului M4. Figura 17.13 include structuri ale unor antagonişti de subtip de receptor.

Produse

Clorura de acetilcolina. Clorura de ACh exercită un efect stimulant puternic asupra sistemului nervos parasimpatic. S-au făcut încercări de utilizare ca agent colinergic, dar durata sa de acţiune este prea scurtă pentru efecte susţinute, din cauza hidrolizei

rapide de către esteraze şi a lipsei de specificitate atunci când este administrată pentru efecte sistemice. Este un deprimant cardiac şi un vasodilatator eficient. Stimularea vagului si a sistemului nervos parasimpatic produce o actiune tonica asupra muschilor netezi si induce un flux dinspre glandele salivare si lacrimale. Efectul său cardiac-depresiv rezultă din (a) un efect cronotrop negativ care determină o scădere a frecvenţei cardiace şi (b) o acţiune inotropă negativă asupra muşchiului cardiac care produce scăderea forţei contracţiilor miocardice. Acţiunea vasodilatatoare a ACh este în primul rând asupra arterelor şi arteriolelor, cu efect distinct asupra sistemului vascular periferic. Constricţia bronşică este un efect secundar caracteristic atunci când medicamentul este administrat sistemic.

ch3 o ci-

I II

h3c—n+—ch2—ch2—o—c—ch3

ch3

Clorura de acetilcolina

Unul dintre cei mai eficienţi antagonişti ai acţiunii ACh este atropina, un antagonist muscarinic neselectiv. Atropina blochează efectul depresiv al ACh asupra muşchiului cardiac şi producerea acestuia de vasodilataţie periferică (adică efecte muscarinici), dar nu afectează contracţia muşchilor scheletici (adică efectul nicotinic) produsă.

Clorura de ACh este o pulbere higroscopică care este disponibilă într-un amestec cu manitol pentru a fi dizolvată în apă sterilă pentru injecţie cu puţin timp înainte de utilizare. Este un miotic cu acţiune scurtă atunci când este introdus în camera anterioară a ochiului şi este util în special după operaţia de cataractă în timpul plasării suturilor. Când este aplicat local pe ochi, are valoare terapeutică mică din cauza pătrunderii slabe a corneei şi a hidrolizei rapide de către AChE.

Clorura de metacolină, Farmacopeea Statelor Unite (USP). Clorura de metacolină, clorura de acetil-^-metilcolină sau acetatul de clorură de (2-hidroxipropil)trimetilamoniu, este esterul acetilic al fl-metilcolinei. Spre deosebire de ACh, metacolina are suficientă stabilitate în organism pentru a oferi o stimulare parasimpatică susţinută. Această acţiune este însoţită de un efect nicotinic redus (1/1.000 cel al ACh) sau deloc.

ch3 ch3 o ci-

I I II

H3C N+—CH2—CH O C CH3

ch3

Clorura de metacolină

Metacolina poate exista ca enantiomeri (S) şi (R). Deşi substanţa chimică este utilizată ca amestec racemic, activitatea sa muscarinică rezidă în principal în izomerul (S). Raportul (S)/(R) al potenţei muscarinici pentru aceşti enantiomeri este 240:1.

(+)-Acetil-(S)-jB-metilcolina este hidrolizată de AChE, în timp ce izomerul (R)(—) nu este. (—)-Acetil-(R)-jB-metilcolina este un inhibitor slab competitiv (K 4 X 10_4 M) al AChE obţinut din organul electric al anghilei (E. electricus). Viteza de hidroliză a izomerului (S)(+) este de aproximativ 54% cea a ACh. Această rată compensează probabil orice asociere (afinitate) scăzută din cauza grupării ^-metil cu situsul receptorului muscarinic şi poate explica faptul că ACh şi (+)-acetil-B-metilcolină au potenţe muscarinice echimolare in vivo. (—)-Acetil-(R)-jB-metilcolina inhibă slab AChE şi întăreşte uşor activitatea muscarinică a izomerului (S)(+) în amestecul racemic de acetil-^-metilcolină.

În hidroliza acetil a- şi fl-metilcolinelor, cele mai mari efecte inhibitoare stereochimice apar atunci când colina este substituită în poziţia ^. Acest lucru pare să fie valabil şi pentru inhibitorii organofosforici. Izomerii (R)(—)- şi (S)(+)-ai acetil-a-metilcolinei sunt hidrolizaţi la 78% şi, respectiv, 97% din rata ACh.

Clorura de metacolină apare sub formă de cristale incolore sau albe sau sub formă de pulbere cristalină albă. Este inodor sau are un miros uşor şi este foarte deliquescent. Este liber solubil în apă, alcool sau cloroform, iar soluţia sa apoasă este neutră faţă de turnesol şi amar. Se hidrolizează rapid în soluţii alcaline. Soluţiile sunt relativ stabile la încălzire şi se vor păstra cel puţin 2 sau 3 săptămâni când sunt refrigerate pentru a întârzia creşterea mucegaiurilor.

Carbachol. Carbamatul de clorură de colină este nespecific în acţiunea sa asupra subtipurilor de receptori muscarinici. Activitatea farmacologică a carbacolului este similară cu cea a ACh. Este un ester al colinei şi astfel posedă atât proprietăţi muscarinici, cât şi nicotinice prin stimularea receptorilor colinergici. De asemenea, poate acţiona indirect prin promovarea eliberării ACh şi prin activitatea sa slabă anticolinesterazică. Carbacholul formează un ester carbamil în situsul activ al AChE, care este hidrolizat mai lent decât un ester acetilic. Această viteză mai lentă de hidroliză reduce cantitatea de enzimă liberă şi prelungeşte durata ACh în sinapsă. Carbacholul stimulează, de asemenea, ganglionii autonomi şi provoacă contracţia muşchilor scheletici, dar diferă de un adevărat agent muscarinic prin faptul că nu are activitate cardiovasculară în ciuda faptului că pare să afecteze receptorii M2.42

Carbacholul este un miotic şi a fost utilizat pentru a reduce tensiunea intraoculară a glaucomului atunci când nu se poate obţine un răspuns cu pilocarpină sau neostigmină. Penetrarea corneei este slabă, dar poate fi îmbunătăţită prin utilizarea unui agent de umectare în soluţia oftalmică. Pe lângă utilizarea locală pentru glaucom, carbacolul este utilizat în timpul intervenţiilor chirurgicale oculare, când este necesară o mioză mai prelungită decât se poate obţine cu clorura de ACh.

CH3OCl

I II

h3c—n+—ch2-ch2—o—c—nh2

ch3

Clorura de carbacol

Carbacholul diferă chimic de ACh prin stabilitatea sa la hidroliză. Gruparea carbamil a carbacolului scade electrofilia carbonilului şi, astfel, poate forma structuri de rezonanţă mai uşor decât poate ACh. Rezultatul este că carbacolul este mai puţin susceptibil la hidroliză şi, prin urmare, mai stabil în soluţii apoase.

Clorura de betancol, USP. Betancol, carbamat de clorură de jB-metil-colină, carbamat de clorură de (2-hidroxipropil)trimetilamoniu, clorură de carbamilmetilcolină (urecolină), este nespecific în acţiunea sa asupra subtipurilor de receptori muscarinici, dar pare a fi mai eficient în a provoca acţiunea farmacologică a receptorilor M3-cholinei. Ambii sunt esteri de fl-metilcolină şi au activitate nicotină slabă. Betanecolul este inactivat mai lent de AChE in vivo decât metacolina. Este un ester carbamil şi este de aşteptat să aibă stabilitate în soluţii apoase similare cu cea a carbacolului.

Utilizarea principală a clorurii de betancol este în ameliorarea retenţiei urinare şi a distenţiei abdominale după intervenţie chirurgicală. Medicamentul este utilizat pe cale orală şi prin injecţie subcutanată. Nu trebuie administrat niciodată prin injecţie intramusculară sau intravenoasă din cauza pericolului de suprastimulare colinergică şi pierderea acţiunii selective. Administrarea corectă a medicamentului este asociată cu toxicitate scăzută şi fără efecte secundare grave. Clorura de betancol trebuie utilizată cu prudenţă la pacienţii astmatici; atunci când este utilizat pentru glaucom, produce dureri de cap frontale din constricţia muşchiului sfincter din ochi şi din spasmele muşchilor ciliari. Durata sa de acţiune este de 1 oră.

ch3 ch3 o ci-

I I II

H3C N+ —CH2—CH O C NH2

ch3

Clorura de betancol

Clorhidrat de pilocarpină, USP. Monoclorhidratul de pilocarpină este clorhidratul unui alcaloid obţinut din foliole uscate de Pilocarpus jaborandi sau P. microphyllus, în care se găseşte în proporţie de aproximativ 0,5% împreună cu alcaloizi.

Apare sub formă de cristale incolore, translucide, inodore, uşor amare, care sunt solubile în apă (1:0,3), alcool (1:3) şi cloroform (1:360). (În acest capitol, o solubilitate exprimată ca 1:360 indică faptul că 1 g este solubil în 360 mL de solvent la 25°C. Solubilităţile la alte temperaturi sunt astfel indicate.) Este higroscopică şi afectată de lumină; soluţiile sale sunt acide până la turnesol şi pot fi sterilizate prin autoclavare. Alcaliile saponifică gruparea lactonei pentru a da hidroxiacidul inactiv farmacologic (acid pilocarpic). Epimerizarea bazacatalizată la poziţia grupării etil are loc într-o măsură apreciabilă şi este o altă cale majoră de degradare.44 Ambele căi au ca rezultat pierderea activităţii farmacologice.

Pilocarpina este un agonist neselectiv asupra receptorilor muscarinici. În ciuda acestui fapt, se pare că acţionează asupra receptorilor M3 din muşchiul neted pentru a provoca contracţii în intestin, trahee şi ochi.45,46 În ochi, produce constricţie pupilară (mioză) şi un spasm de acomodare. Aceste efecte sunt valoroase în tratamentul glaucomului. Constricţia pupilei şi spasmul muşchiului ciliar reduc tensiunea intraoculară prin stabilirea unui drenaj mai bun al lichidului ocular prin canalul Schlemm, situat în apropierea colţului irisului şi corneei. Pilocarpina este utilizată ca o soluţie de 0,5% până la 0,6% (adică din săruri) în tratarea glaucomului. Efectele sistemice includ transpiraţie abundentă, salivaţie şi secreţie gastrică.

Nitrat de pilocarpină, USP. Mononitratul de pilocarpină apare sub formă de cristale albe strălucitoare, care nu sunt higroscopice, dar sunt sensibile la lumină. Este solubil în apă (1:4) şi alcool (1:75), dar insolubil în cloroform şi eter. Soluţiile apoase sunt uşor acide până la turnesol şi pot fi sterilizate în autoclavă. Alcaloidul este incompatibil cu alcalii, ioduri, nitrat de argint şi reactivi care precipită alcaloizi.

Clorhidrat de cevimelină. Cevimelina (Evoxac) este clorhidrat de cis-2'-metilspiro {1-azabiciclo [2.2.2] octan-3, 5'-[1,3] oxatiolan}, hidrat (2:1). Cevimelina are o greutate moleculară de 244,79 şi este o pulbere cristalină de culoare albă până la aproape albă. Este liber solubil în alcool, cloroform şi apă. Cevimelina este un agonist colinergic care se leagă de subtipul receptorului muscarinic M3, ceea ce duce la o secreţie crescută a glandelor exocrine, cum ar fi glandele salivare şi sudoripare. Datorită acestor efecte, a fost aprobat pentru utilizare în tratamentul gurii uscate asociate cu sindromul Sjogren. Prin stimularea receptorilor muscarinici salivari, cevimelina promovează secreţia, atenuând astfel uscăciunea gurii la aceşti pacienţi. Cevimelina este metabolizată de izoenzimele CYP2D6 şi CYP3A3 şi CYP3A4. Are un timp de înjumătăţire de 5 ore.47

Inhibitori de colinesteraza

Există două tipuri de colinesteraze la om, AChE şi butirilcolinesteraza (BuChE). Colinesterazele diferă în ceea ce priveşte localizarea lor în organism şi specificitatea substratului. AChE este asociat cu suprafaţa exterioară a celulelor gliale din sinapsă şi catalizează hidroliza ACh la colină şi acid acetic. Inhibarea AChE prelungeşte durata neurotransmiţătorului în joncţiune şi produce efecte farmacologice similare cu cele

observate la administrarea ACh. Acești inhibitori sunt agoniști colinergici cu acțiune indirectă. Inhibitorii AChE au fost utilizați în tratamentul miasteniei gravis, atoniei în tractul gastrointestinal și glaucomului. Ele au fost, de asemenea, folosite ca insecticide agricole și gaze nervoase. Mai recent, au primit atenție ca tratamente medicamentoase simptomatice la pacienții care suferă de boala Alzheimer.48

BuChE (pseudocolinesteraza) este localizată în plasma umană. Deși funcția sa biologică nu este clară, are proprietăți catalitice similare cu cele ale AChE. Specificitatea substratului este mai largă (Tabelul 17.5) și poate hidroliza esterii dietetici și moleculele medicamentoase din sânge.

Trei grupări chimice diferite, acetil, carbamil și fosforil, pot reacționa cu situsul esteratic al AChE. Deși reacțiile chimice sunt similare, parametrii cinetici pentru fiecare tip de substrat diferă și au ca rezultat diferențe între toxicitate și utilitate.

Etapa inițială în hidroliza ACh de către AChE este o formare reversibilă a complexului enzimă-substrat. Rata de asociere (k+1) și rata de disociere (k_1) sunt relativ mari. Complexul enzimă-substrat, EA-ACh, poate, de asemenea

formează un intermediar acetil-enzimă cu o viteză mai lentă decât ratele de asociere sau de disociere. Colina este eliberată din acest complex odată cu formarea intermediarului acetil-enzimei, EA. Acest intermediar este apoi hidrolizat pentru a regenera enzima liberă și acidul acetic. Rata de acetilare, k2, este pasul cel mai lent din această secvență și limitează viteza (vezi discuția care urmează).

Studiile cinetice cu diferite substraturi și inhibitori sugerează că centrul activ al AChE constă din mai multe domenii majore: un situs anionic, de care se leagă gruparea trimetilamoniu; un situs esteratic, care determină hidroliza porțiunii esterice a ACh; și situsuri hidrofobe, care leagă substraturi arii, alți liganzi neîncărcați și porțiunea alchil a fragmentului acil al ACh. Există, de asemenea, un situs anionic periferic, îndepărtat cu cel puțin 20 Â din acest centru activ, care reglează alloteric activitatea la locul esteratic.49 Se credea că situsul anionic a fost format din grupa y-carboxilat a unui reziduu de acid glutamic,50 dar studii mai recente sugerează că fragmentele aromatice ale fenilentrii biptoplafanina și reziduurile de fenil-triptolan. grupul de amoniu al ACh în situsul anionic prin interacțiuni cationi—^.51 Localizarea și organizarea spațială în situsul esteratic de către reziduurile de serină, histidină și acid glutamic constituie situsul esteratic. Triada acestor resturi de aminoacizi contribuie la randamentul catalitic ridicat al AChE (Fig. 17.14).52

AChE atacă substratul ester printr-un hidroxil serină, formând un complex acil-enzimă covalent. Serina este activată ca nucleofil de acidul glutamic și reziduurile de histidină care servesc ca rezervor de protoni pentru a ataca carbonul carbonil al ACh. Colina este eliberată, lăsând reziduul de serină acetilată pe enzimă. Intermediarul acetil-enzimei este scindat printr-un mecanism general de cataliză a bazei pentru a regenera enzima liberă. Viteza etapei de deacetilare este indicată de k3.

Carbamaţii precum carbacolul sunt, de asemenea, capabili să servească drept substraturi pentru AChE, formând un intermediar de enzimă carbamilat (EC). Viteza de carbamilare (k2) este mai lentă decât viteza de acetilare. Hidroliza (k3, decarbamilare) intermediarului carbamil-enzimei este de 107 ori mai lentă decât cea a omologul său acetil. Rata mai lentă de hidroliză limitează capacitatea funcţională optimă a AChE, permiţând substraturilor carbamate să fie inhibitori semireversibili ai AChE.

În mecanismul de mai sus, k3 limitează viteza. Rata k2 depinde nu numai de natura

O
II
R— O C NH2

fragmentul alcoolic al esterului dar şi asupra tipului de ester carbamilic. Esterii acidului carbamic sunt mai buni

O

R—O C NHCH3

agenţi de carbamilare ai AChE decât metilcarbamilul

şi analogi de dimetilcarbamil.53

E + PX

/c-1

E-PX

E P

unde PX = substrat de fosforilare

Figura 17.14 • Mecanismul hidrolizei ACh de către AChE. A. Complexul reversibil ACh-AChE. B. Acetilarea situsului esteratic. C. Hidroliza generală catalizată de baze a enzimei acetilate. D. Enzima liberă.

Esterii organofosforici ai compuşilor selectaţi pot, de asemenea, esterifica restul serină din situsul activ al AChE. Viteza de hidroliză (k3) a serinei fosforilate este extrem de lentă, iar hidroliza la enzima liberă şi la derivatul acidului fosforic este atât de limitată încât inhibarea este

TABELUL 17.6 Constante de inhibiţie pentru potenţa anticolinesterazei a inhibitorilor de acetilcolinesterază

Reversibilă şi semireversibilă

Inhibitori	**K1 (M)**

considerat ireversibil. Acești compuși organofosforici sunt utilizați în tratamentul glaucomului, ca insecticide agricole și, uneori, ca gaze nervoase în război și bioterorism. În cele din urmă, unele au fost sau sunt în prezent evaluate pentru utilizare împotriva bolii Alzheimer. Tabelul 17.6 prezintă potențele relative ale mai multor inhibitori de AChE.

Inhibitori reversibile

Fizostigmină, USP. Physostigmina este un alcaloid obținut din sămânța uscată coaptă de Physostigma venenosum. Apare sub formă de pulbere albă, inodoră, microcristalină, ușor solubilă în apă și liber solubilă în alcool, cloroform și uleiurile fixate. Alcaloidul, ca bază liberă, este destul de sensibil la căldură, lumină, umiditate și baze, suferind o descompunere rapidă. În soluție, este hidrolizat la acid metil carbamic și eserolină, niciunul dintre acestea nu inhibă AChE. Eserolina este oxidată într-un compus roșu, rubreserina,54 și apoi descompusă în albastru eserin și maro eserin. Adăugarea de sulfit sau acid ascorbic previne oxidarea fenolului, eserolinei, la rubreserină. Cu toate acestea, are loc hidroliza, iar fizostigmina este inactivată. Soluțiile sunt cele mai stabile la pH 6 și nu ar trebui să fie niciodată sterilizate prin căldură.

Fizostigmina este un agent carbamilant relativ slab al AChE și este adesea considerat un inhibitor reversibil al enzimei. Proprietățile sale de inhibare a colinesterazei variază în funcție de pH-ul mediului (Fig. 17.15). Acidul conjugat al fizostigminei are un pKa de aproximativ 8, iar pe măsură ce pH-ul soluției este scăzut, mai mult este prezent în forma protonată. Inhibarea colinesterazei este mai mare în mediile acide, ceea ce sugerează că forma protonată contribuie la activitatea inhibitoare, precum și la carbamilarea acesteia a enzimei.

Fizostigmina a fost folosită mai întâi ca aplicare topică în tratamentul glaucomului. Proprietățile sale de solubilitate în lipide permit o absorbție adecvată din bazele de unguent. Este utilizat sistemic ca antidot pentru intoxicația cu atropină și alte medicamente anticolinergice prin creșterea duratei de acțiune a ACh la situsurile colinergice prin inhibarea AChE. Fizostigmina, împreună cu alte medicamente colinomimetice care acționează în SNC, a fost studiată pentru utilizare în tratamentul bolii Alzheimer.55 Colinomimeticele care sunt utilizate în prezent sau care au fost evaluate recent în tratamentul bolii Alzheimer includ donepezil, galantamina, metrifonat, rivastigmină și tacrină.

Salicilat de fizostigmină, USP. Salicilatul de fizostigmină (salicilat de eserină) poate fi preparat prin neutralizarea unei soluții eterice de alcaloid cu o soluție eterică de acid salicilic. Excesul de acid salicilic este îndepărtat din produsul precipitat prin spălarea acestuia cu eter. Salicilatul este mai puțin delicvescent decât sulfatul.

Salicilatul de fizostigmină apare ca un cristal alb, strălucitor, inodor sau o pulbere albă, care este solubilă în apă (1:75), alcool (1:16) sau cloroform (1:6), dar mult mai puțin solubilă în eter (1:250). La expunerea prelungită la aer și lumină, cristalele devin roșii. Roșul poate fi îndepărtat prin spălarea cristalelor cu alcool, deși acest lucru provoacă și pierderea compusului. Soluțiile apoase sunt neutre sau ușor acide și capătă o colorare roșie după o perioadă. Coloraţia poate fi luată ca un indice al pierderii activității soluțiilor de fizostigmină.

Figura 17.15 • Efectul pH-ului asupra inhibării colinesterazei de către fizostigmină și neostigmină.

Soluțiile de salicilat de fizostigmină sunt incompatibile cu reactivii uzuali care precipită alcaloizi (alcalii) și cu sărurile de fier. Incompatibilitatea apare și cu clorura de benzalconiu și agenții de umectare înrudiți din cauza ionului salicilat.

Sulfat de fizostigmină, USP. Sulfatul de fizostigmină apare ca o pulbere albă, inodoră, microcristalină, care este deliquescentă în aerul umed. Este solubil în apă (1:4), alcool (1:0,4) și eter (1:1.200). Are avantajul față de salicilat de a fi compatibil în soluție cu clorură de benzalconiu și compuși înrudiți.

Bromură de neostigmină. Bromura de neostigmină, dimetilcarbamatul de bromură de (m-hidroxifenil)trimetilamoniu sau esterul dimetilcarbamic al bromurii de 3-hidroxifenil-trimetilamoniu (bromura de Prostigmină), este utilizată ca antidot la medicamentele blocante neuromusculare nedepolarizante și în tratamentul miasteniei gravis. Apare sub formă de pulbere cristalină, amară, inodoră, albă. Este solubil în apă și alcool. Cristalele sunt mult mai puțin higroscopice decât cele de metilsulfat de neostigmină și astfel pot fi utilizate în tablete. Soluțiile sunt stabile și pot fi sterilizate prin fierbere. Soluțiile apoase sunt neutre față de turnesol.

Utilizarea fizostigminei, ca prototip al unui medicament parasimpatomimetic cu acţiune indirectă, a facilitat dezvoltarea stigminei, în care o grupă trimetilamină a fost plasată para o grupă dimetilcarbamat în benzen. S-a observat o mai bună inhibare a colinesterazei atunci când aceste grupuri au fost plasate meta unul faţă de celălalt, ca în neostigmină, un agent mai activ şi mai util. Deşi fizostigmina conţine o grupare funcţională metilcarbamat, s-a obţinut o stabilitate chimică mai mare faţă de hidroliză cu gruparea dimetilcarbamil din neostigmină.56

Neostigmina are un timp de înjumătăţire de aproximativ 50 de minute după administrarea orală sau intravenoasă. Aproximativ 80% dintr-o singură doză intramusculară este excretată prin urină în 24 de ore; aproximativ 40% este excretat nemodificat, iar restul este excretat sub formă de metaboliţi. Din neostigmina care ajunge la ficat, 98% este metabolizată în 10 minute în 3-hidroxifeniltrimetil amoniu, care are activitate similară, dar mai slabă decât neostigmina. Transferul său de la plasmă la celulele hepatice şi apoi la bilă este probabil pasiv. Deoarece membranele celulare permit trecerea proteinelor plasmatice sintetizate în ficat în fluxul sanguin prin pereţii capilari sau vasele limfatice, ele pot să nu prezinte o barieră în difuzarea aminelor cuaternare, cum ar fi neostigmina. Metabolismul hepatic rapid al neostigminei poate oferi un gradient descendent pentru difuzia continuă a acestui compus.57 O anumită cantitate este hidrolizată lent de colinesteraza plasmatică.

Neostigmina are un mecanism de acţiune destul de similar cu cel al fizostigminei. Inhibă eficient colinesteraza la o concentraţie de aproximativ 10_6 M. Activitatea sa nu variază în funcţie de pH şi, la toate intervalele, prezintă proprietăţi cationice similare (Fig. 17.15). Muşchiul scheletic este stimulat şi de neostigmină, proprietate pe care fizostigmina nu o are.

Utilizările neostigminei sunt similare cu cele ale fizostigminei, dar diferă prin prezentarea unei activităţi miotice mai mari, manifestări locale şi sistemice mai puţine şi mai puţin neplăcute şi stabilitate chimică mai mare. Cea mai frecventă aplicare a neostigminei este prevenirea atoniei musculaturii intestinale, scheletice şi vezicii urinare. O utilizare importantă este în tratamentul miasteniei gravis, o afecţiune cauzată de un mecanism autoimun care necesită o creştere a concentraţiei de ACh în joncţiunea neuromusculară pentru a susţine activitatea musculară normală.

Neostigmină metilsulfat. Metilsulfatul de neostigmină, metilsulfatul de (m-hidroxifenil)trimetilamoniu dimetilcarbamatul sau esterul dimetilcarbamic al metilsulfatului de 3-hidroxifeniltrimetilamoniu (metilsulfatul de Prostigmină), este o pulbere cristalină amară, inodoră, albă. Este foarte solubil în apă şi solubil în alcool. Soluţiile sunt stabile şi pot fi sterilizate prin fierbere. Compusul este prea higroscopic pentru a fi utilizat sub formă solidă şi, prin urmare, este întotdeauna utilizat ca injecţie. Soluţiile apoase sunt neutre faţă de turnesol.

Sarea de metilsulfat este utilizată postoperator ca stimulent urinar şi în diagnosticul şi tratamentul miasteniei gravis.

Bromură de piridostigmină, USP. Bromura de piridostigmină, dimetilcarbamat de bromură de 3-hidroxi-1-metilpiridiniu sau bromură de piridostigmină (Mestinon), apare sub formă de pulbere cristalină albă, higroscopică, cu un miros plăcut, caracteristic. Este liber solubil în apă, alcool şi cloroform.

Bromura de piridostigmină este cu aproximativ o cincime mai toxică decât neostigmina. Se pare că funcţionează într-un mod similar cu cel al neostigminei şi este cel mai utilizat agent anticolinesterazic pentru tratarea miasteniei gravis. Enzimele hepatice şi colinesteraza plasmatică metabolizează medicamentul. Principalul metabolit este 3-hidroxi-N-metilpiridiniu. Piridostigmina administrată oral are un timp de înjumătăţire de 90 de minute şi o durată de acţiune între 3 şi 6 ore.

Clorura de ambenoniu. Clorura de ambenoniu, diclorura de [oxalilbis(iminoetilen)]bis[(o-clorbenzil)dietilamoniu] (Clorura de Mytelase), este o pulbere albă, inodoră, solubilă în apă şi alcool, uşor solubilă în cloroform şi practic insolubilă în eter şi acetonă. Clorura de ambenoniu este utilizată pentru tratamentul miasteniei gravis la pacienţii care nu răspund satisfăcător la neostigmină sau piridostigmină.

Acest medicament acţionează prin suprimarea activităţii AChE. Are o durată de acţiune relativ prelungită şi provoacă mai puţine efecte secundare în tractul gastro-intestinal decât ceilalţi agenţi anticolinesterazici. Cerinţele de dozare variază considerabil, iar doza trebuie individualizată în funcţie de răspunsul şi toleranţa pacientului. Datorită structurii sale cuaternare de amoniu, clorura de ambenoniu este absorbită slab din tractul gastro-intestinal. În doze moderate, medicamentul nu traversează bariera hemato-encefalică. Clorura de ambenoniu nu este hidrolizată de colinesteraze.

Bromură de demecariu, USP. Bromura de demecar, bromura de (m-hidroxifenil)trimetilamoniu, decametilenbis [metilcarbamat] (Humorsol), este diesterul bromurii de (m-hidroxifenil)trimetilamoniu cu acid decametilen-bis-(metilcarbamic) şi, prin urmare, este comparabilă cu o moleculă de bis-prostigmină.

Apare sub formă de pulbere uşor higroscopică, care este liber solubilă în apă sau alcool. Soluţiile oftalmice ale medicamentului au un pH de 5 până la 7,5. Soluţiile apoase sunt stabile şi pot fi sterilizate prin căldură. Eficacitatea şi toxicitatea sa sunt comparabile cu cele ale altor medicamente puternice inhibitoare de anticolinesterază. Este un miotic cu acţiune prelungită utilizat pentru a trata glaucomul cu unghi larg şi esotropia acomodativă. Efectul maxim apare la câteva ore după administrare, iar efectul poate persista zile întregi.

Donepezil. Donepezil, (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-onă (Aricept), denumit în mod obişnuit în literatură E2020, este un inhibitor reversibil al AChE. Este indicat pentru tratamentul simptomelor bolii Alzheimer uşoare până la moderate. Donepezilul se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de aproximativ 96%, cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 70 de ore. Este metabolizat în principal de izoenzimele 2D6 şi 3A4 ale sistemului P450.

Clorura de Edrofoniu, USP. Clorura de edrofoniu, clorura de etil(m-hidroxifenil)dimetilamoniu (Tensilon), este un agent anticolinesterazic reversibil. Este amar şi foarte solubil în apă şi alcool. Injecţia cu clorură de edrofoniu are un pH de 5,2 până la 5,5. La administrarea parenterală, edrofoniul are un debut mai rapid şi o durată de acţiune mai scurtă decât neostigmina, piridostigmina sau ambenoniul. Este un agent anticurar specific şi acţionează în decurs de 1 minut pentru a atenua supradozajul de d-tubocurarina, dimetil d-tubocurarină sau trietiodură de galamină. Medicamentul este, de asemenea, utilizat pentru a opri acţiunea oricăruia dintre aceste medicamente atunci când medicul doreşte acest lucru. Totuşi, nu are nicio valoare în oprirea acţiunii agenţilor de blocare depolarizanţi (adică necompetitivi), cum ar fi decametoniul şi succinilcolina. Pe lângă inhibarea AChE, clorura de edrofoniu are un efect colinomimetic direct asupra muşchilor scheletici, care este mai mare decât cel al majorităţii altor medicamente anticolinesterazice.

Clorura de edrofoniu este legată structural de metilsulfatul de neostigmină şi a fost utilizată ca un potenţial agent de diagnostic pentru miastenia gravis. Aceasta este singura boală neuromusculară degenerativă care poate fi ameliorată temporar prin administrarea unui agent anticolinesterazic. Clorura de edrofoniu duce la o creştere rapidă a forţei musculare fără efecte secundare semnificative.

Galantamina. Galantamina, 4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro-[3a,3,2,ef][2]-benzazepin-6-ol (Nivalin, Reminyl), este un alcaloid extras din planta tuberoasă din familia Leucojum. bulbii narcisei, Narcissus pseudonarcissus. Este un inhibitor reversibil al colinesterazei care pare să nu aibă niciun efect asupra butirilcolinesterazei. În plus, acţionează la situsurile nicotinice alosterice, sporindu-şi şi mai mult activitatea colinergică. Galantamina suferă o biotransformare lentă şi minoră, aproximativ 5% până la 6% fiind supusă demetilării. Este excretat în principal prin urină.

Metrifonat. Metrifonat este un organofosfat care a fost dezvoltat inițial pentru a trata schistosomiaza sub numele comercial Bilarcil. Este un inhibitor ireversibil al colinesterazei cu o anumită selectivitate pentru BuChE față de AChE. Obține o inhibare susținută a colinesterazei prin metabolitul său neenzimatic diclorvos (DDVP), un organofosfat cu acțiune prelungită. Utilizarea sa în boala Alzheimer ușoară până la moderată a fost suspendată recent din cauza efectelor adverse experimentate de mai mulți pacienți în timpul evaluării clinice a acestui produs. Toxicitatea la joncțiunea neuromusculară este probabil atribuită inhibării de către medicament a esterazei neurotoxice, o caracteristică comună a organofosfaților.

Rivastigmină. Rivastigmina (Exelon, EA 713) este un inhibitor pseudoireversibil necompetitiv de carbamat al AChE. Deși timpul de înjumătățire este de aproximativ 2 ore, proprietățile inhibitoare ale acestui agent durează 10 ore din cauza disocierii lente a medicamentului de enzimă. Food and Drug Administration (FDA) a aprobat utilizarea sa în boala Alzheimer ușoară până la moderată în aprilie 2000. În iulie 2007, rivastigminei a primit aprobarea pentru utilizarea în gestionarea demenței ușoare până la moderate asociate cu boala Parkinson.

Clorhidrat de tacrină. Clorhidratul de tacrină, clorhidratul de 1,2,3,4-tetrahidro-9-aminoacridină (THA, Cognex), este un inhibitor reversibil al colinesterazei care a fost utilizat în tratamentul bolii Alzheimer de câțiva ani. Medicamentul a fost utilizat pentru a crește nivelurile de ACh la acești pacienți pe baza observațiilor din autopsii conform cărora concentrațiile de ChAT și AChE sunt reduse semnificativ în creier, în timp ce numărul de receptori muscarinici este aproape normal. Utilizarea medicamentului nu este lipsită de controverse, deoarece au fost raportate rezultate contradictorii privind eficacitatea.58,59 Medicamentul a fost utilizat în demența Alzheimer ușoară până la moderată.

unde = alcoxi

R2 = alcoxil, alchil sau amină terțiară

X = un grup bun plecat

(de exemplu, F, CN, tiomalat, p-nitrofenil)

Inhibitori ireversibili

Atât AChE, cât și BuChE sunt inhibate ireversibil de un grup de esteri fosfatici care sunt foarte toxici (DL50 pentru oameni este 0,1-0,001 mg/kg). Aceste substanțe chimice sunt otrăvuri pentru nervi și au fost folosite în război, în bioterorism și ca insecticide agricole. Ele permit ACh să se acumuleze la terminațiile nervoase și exacerbează acțiunile

asemănătoare ACh. Compuşii aparţin unei clase de esteri organofosforici. O formulă generală pentru astfel de compuşi urmează:

A este de obicei oxigen sau sulf, dar poate fi şi seleniu. Când A este altul decât oxigenul, este necesară activarea biologică înainte ca compusul să devină eficient ca inhibitor al colinesterazelor. Fosforotionaţii [R1R2P(S)X] au un caracter electrofil mult mai slab decât analogii lor de oxigen şi sunt molecule care formează legături de hidrogen mult mai slabe din cauza atomului de sulf.60 Activitatea lor anticolinesterazică este de 105 ori mai slabă decât analogii lor de oxigen. X este grupul care pleacă atunci când molecula reacţionează cu enzima. Grupurile fugace tipice includ fluor, nitril şi ^-nitrofenoxi. Grupările R pot fi alchil, alcoxi, arii, ariloxi sau amino. Porţiunea R conferă moleculei lipofilitate şi contribuie la absorbţia acesteia prin piele. Inhibarea AChE de către compuşii organofosforici are loc în două etape, asocierea enzimei şi inhibitorului şi etapa de fosforilare, complet analogă cu acilarea de către substrat (Fig. 17.16). Stereospecificitatea este cauzată în principal de interacţiunile dintre enzimă şi inhibitor la locul esteratic.

Reziduul serină de la locul esteratic formează un ester fosforilic stabil cu inhibitorii organofosforici. Această stabilitate permite efectuarea unor studii de etichetare61 asupra acestei enzime şi a altor enzime (de exemplu, tripsina, chimotripsină) care au serin hidroxil ca parte a situsului lor activ.

Deşi insecticidele şi gazele nervoase sunt inhibitori ireversibili ai colinesterazelor prin formarea unei serine fosforilate la locul esteratic al enzimei, este posibilă reactivarea enzimei dacă se acţionează imediat după expunerea la

0 0

II h2o II CH3.

Enz —P —CH3 > Enz — P — CH3 + ^CH —OH

I I ch3

0 OH 3

.CH.

CH3 CH3

Figura 17.17 • Îmbătrânirea enzimei fosforilate.

aceste otrăvuri. Mai mulţi compuşi pot produce un atac nucleofil asupra enzimei fosforilate şi pot provoca regenerarea enzimei libere. Substanţe precum colina, hidroxilamina şi acidul hidroxamic au condus la dezvoltarea unor reactivatori ai colinesterazei mai eficienţi, cum ar

fi acidul hidroxamic nicotinic şi metiodură de piridin-2-aldoximă (2-PAM). Un mod de acţiune propus pentru reactivarea colinesterazei care a fost inactivată de izoflurofat de 2-PAM este prezentat în Figura 17.16.

Colinesterazele care au fost expuse la agenţi de fosforilare (de exemplu, sarin) devin refractare la reactivarea de către reactivatorii colinesterazei. Procesul se numeşte îmbătrânire şi are loc atât in vivo, cât şi in vitro cu AChE şi BuChE. Îmbătrânirea are loc prin hidroliza parţială a fragmentului fosforilat care este ataşat la reziduul de serină la locul esteratic al enzimei (Fig. 17.17).

Esterii fosfatici utilizaţi ca agenţi insecticizi sunt toxici şi trebuie manipulaţi cu precauţie extremă. Simptomele de toxicitate sunt greaţă, vărsături, transpiraţie excesivă, salivaţie, mioză, bradicardie, tensiune arterială scăzută şi dificultăţi respiratorii, care este cauza obişnuită a decesului.

Insecticidele organofosfate cu toxicitate scăzută, cum ar fi malathionul, provoacă în general otrăvire numai prin ingestia de doze relativ mari. Parathionul sau metilparationul, totuşi, provoacă otrăvire prin inhalare sau absorbţie dermică. Deoarece aceşti compuşi au o acţiune atât de lungă, pot apărea manifestări toxice cumulative şi grave după câteva expuneri mici.

Izofluorfat

Produse

Izofluorfat, USP. Izofluorfatul, diizopropilfosforofluoridat (Floropryl), este un lichid incolor solubil în apă în proporţie de 1,54% la 25°C, care se descompune pentru a da un pH de 2,5. Este solubil în alcool şi într-o oarecare măsură în ulei de arahide. Este stabil in ulei de arahide o perioada de 1 an dar se descompune in apa in cateva zile. Soluțiile din uleiul de arahide pot fi sterilizate prin autoclavare. Compusul trebuie depozitat în recipiente din sticlă tare. Se spune că contactul continuu cu sticla moale grăbește descompunerea, așa cum este evidențiată de decolorarea.

O

I- ch3 a

eu 1

h3c—n+—ch2—ch2—s—P—OCH2CH3

ch3 och2ch3

Iodură de echotiofat

Izofluorfatul trebuie manipulat cu precauţie extremă. Trebuie evitat contactul cu ochii, nasul, gura şi chiar pielea, deoarece poate fi absorbit cu uşurinţă prin epiderma intactă şi mai mult prin ţesuturile mucoase.

Deoarece izofluorfatul inhibă ireversibil62 colinesteraza, activitatea sa durează zile sau chiar săptămâni. În această perioadă, noua colinesterază poate fi sintetizată în plasmă, eritrocite şi alte celule.

O combinaţie de sulfat de atropină şi sulfat de magneziu protejează iepurii împotriva efectelor toxice ale izofluorfatului. Sulfatul de atropină contracarează efectul muscarinic, iar sulfatul de magneziu contracarează efectul nicotinic al medicamentului.63 Izofluorfatul a fost utilizat în tratamentul glaucomului.

Iodură de ecotiofat, USP. Iodură de echotiofat, iodură de (2-mercaptoetil)trimetilamoniu, S-ester cu O,O-dietilfosforotioat (iodură de fosfolină), apare ca un solid alb, cristalin, higroscopic, care are un uşor miros asemănător mercaptanului. Este solubil în apă (1:1) şi alcool deshidratat (1:25); soluţiile apoase au un pH de aproximativ 4 şi sunt stabile la temperatura camerei timp de aproximativ 1 lună.

O O

II II

h3ch2c—o—P—o—P—o—ch2ch3

h3ch2c—o o—ch2ch3

Tetraetilpirofosfat

Iodura de ecotiofat este un inhibitor de lungă durată a colinesterazei de tip ireversibil, la fel ca izofluorfatul. Spre deosebire de aceasta din urmă, însă, este o sare cuaternară, iar atunci când este aplicată local, distribuţia sa în ţesuturi este limitată, ceea ce poate fi foarte de dorit. Este utilizat ca agent anticolinesterazic cu acţiune prelungită în tratamentul glaucomului.

Hexaetiltetrafosfat (HETP) şi Tetraetil pirofosfat (TEPP). HETP şi TEPP sunt compuşi care prezintă şi activitate anticolinesterazică. HETP a fost dezvoltat de germani în timpul celui de-al Doilea Război Mondial şi este folosit ca insecticid împotriva afidelor. Când sunt utilizaţi ca insecticide, aceşti compuşi au avantajul de a fi hidrolizaţi rapid la compuşii relativ netoxici, solubili în apă, acid fosforic şi alcool etilic. Pomii fructiferi sau legumele pulverizate cu acest tip de compus nu reţin reziduuri nocive după o perioadă de câteva zile sau săptămâni, în funcţie de condiţiile meteorologice. Lucrătorii care pulverizează aceşti agenţi ar trebui să fie extrem de precauţi, astfel încât vaporii să nu fie respiraţi şi niciunul dintre vaporii sau lichidul să nu intre în contact cu ochii sau pielea.

Malathion. Malathionul, esterul dietilic al acidului 2-[(dimetoxifosfinotioil)tio]butandioic, este un ester fosfoditioat insolubil în apă care a fost utilizat ca insecticid agricol. Malathionul este un inhibitor slab al colinesterazelor. Eficacitatea sa ca insecticid sigur este rezultatul ratelor diferite la care oamenii şi insectele metabolizează substanţa chimică. Oxidarea microzomală, care provoacă desulfurarea, are loc lent pentru a forma fosfotioatul (malaoxon), care este de 10.000 de ori mai activ decât fosfoditioatul (malathion) ca inhibitor al colinesterazei. Insectele detoxifică fosfotioatul printr-o fosfatază, formând dimetil fosforotioat, care este inactiv ca inhibitor. Oamenii, cu toate acestea, pot hidroliza rapid malathionul de către o enzimă carboxiesterază, producând acid malathion, un inhibitor încă mai sărac al AChE. Fosfatazele şi carboxiesterazele metabolizează în continuare acidul malathion în dimetilfosfotioat. Reacţiile metabolice sunt prezentate în Figura 17.18.

Parathion. Parathion, 0,0-dietil 0-^-nitrofenil fosforotioat (Thiophos), este un lichid galben care este liber solubil în hidrocarburi aromatice, eteri, cetone, esteri şi alcooli, dar practic insolubil în apă, eter de petrol, kerosen şi uleiuri obişnuite pentru pulverizare. Se descompune la un pH peste 7,5. Parathionul este folosit ca insecticid agricol. Este un inhibitor relativ slab al colinesterazei;

Hidroximetil OMPA
(inhibitor puternic al colinesterazei)

(inhibitor puternic al colinesterazei)

ch3o

xp'

ch3o

s—CH —COOC2H5

Activare lentă Microzomală

oxid.

ch3o

V

ch3o

s—CH—COOC2H5

ch2—cooc2h5

Malathion (inhibitor slab al ChE)

CH2—COOC2H5

(de 10.000 de ori mai activ ca inhibitor ChE)

Carboxyesteraza
(rapidă la mamifere)

ch3o

,s

ch3o

ch3o

S—CH—COOC2H5

CH2 —COO-

Acid malathion (inhibitor slab al ChE)

ch3o oh

Fosfat de dimetil

(inactiv)

Fosfataze

Carboxesteraze

l

ch3o s

x

ch3oz oh

O,O-dimetil fosforotioat

Figura 17.18 • Comparaţia metabolismului malathionului de către mamifere şi insecte.

totuşi, enzimele prezente în microzomii hepatici şi în ţesuturile insectelor transformă parationul (p/50 <4) în paraoxon, un inhibitor mai puternic al colinesterazei (p/50 >8).64 Parathionul este, de asemenea, metabolizat de microzomii hepatici pentru a produce ^-nitrofenol şi dietilfosfat; acesta din urmă este inactiv ca inhibitor ireversibil al colinesterazei.65

Schradan. Schradan, octametil pirofosforamidă (OMPA), anhidrida bis[bisdimetilaminofosfonoasă] (Pestox III), este un lichid vâscos care este miscibil cu apa şi solubil în majoritatea solvenţilor organici. Nu este hidrolizată de alcalii sau apă, ci este hidrolizată de acizi. Schradan este folosit ca insecticid sistemic pentru plante, fiind absorbit de plante fără vătămare apreciabilă. Insectele care se hrănesc cu plantă sunt incapabile.

Schradan este un inhibitor slab al colinesterazelor in vitro. In vivo, este metabolizat la inhibitorul foarte puternic hidroximetil OMPA. Hidroximetil OMPA nu este stabil şi este metabolizat în continuare la N-metoxid, care este un inhibitor slab al colinesterazei.66

Clorura de pralidoximă, USP. Clorura de pralidoximă, clorură de 2-formil-1-metilpiridiniu oximă, clorură de 2-PAM sau clorură de metil 2-piridin-aldoximă (clorura de protopam) este o pulbere cristalină albă, nehigroscopică, solubilă în apă, 1 g în mai puţin de 1 mL.

Clorura de pralidoximă este folosită ca antidot pentru otrăvirea cu parathion şi pesticidele înrudite. Poate fi eficient împotriva unor fosfaţi care au azot cuaternar. Este, de asemenea, un antagonist eficient pentru unii carbamaţi, cum ar fi metilsulfatul de neostigmină şi bromura de piridostigmină. Modul de acţiune al clorurii de pralidoximă este descris în Figura 17.16.

CH3

Clorura de pralidoxima

A, B = grupuri voluminoase,

de exemplu, cicloalchil, aromatic

C = H, OH

carboxamidă

Timpul biologic de înjumătăţire al clorurii de pralidoximă la om este de aproximativ 2 ore, iar eficacitatea sa este în funcţie de concentraţia sa în plasmă, care ajunge la maximum 2 până la 3 ore după administrarea orală.

Clorura de pralidoximă, un compus de amoniu cuaternar, este cea mai eficientă prin administrare intramusculară, subcutanată sau intravenoasă. Tratamentul otrăvirii cu un anticolinesterază va fi cel mai eficient dacă este administrat în decurs de câteva ore. Puţine se vor realiza dacă medicamentul este utilizat la mai mult de 36 de ore după ce a apărut otrăvirea cu parathion.

O AGENȚI DE BLOCARE COLINERGICI

O mare varietate de ţesuturi răspund la ACh eliberat de neuron sau la substanţele chimice administrate exogen pentru a imita acţiunea acestui neurotransmiţător. Receptorii colinergici periferici sunt localizaţi la terminaţiile nervoase postganglionare parasimpatice din muşchiul neted, ganglionii simpatici şi parasimpatici şi joncţiunile neuromusculare din muşchiul scheletic. Deşi ACh activează aceşti receptori, există antagonişti care sunt selectivi pentru fiecare. Atropina este un agent de blocare eficient la terminalele postganglionare parasimpatice. La fel ca majoritatea agenţilor de blocare clasici, acţionează asupra tuturor subtipurilor de receptori muscarinici. d-Tubocurarina blochează efectul ACh asupra muşchilor scheletici, care este activat de receptorii nicotinici N1. Hexametoniul blochează tranziţia la receptorii nicotinici N2 localizaţi în ganglionii autonomi.

Acţiunea anticolinergică a medicamentelor şi substanţelor chimice depinde aparent de capacitatea acestora de a reduce numărul de receptori liberi care pot interacţiona cu ACh. Teoriile lui Stephenson67 şi Ariens68 au explicat relaţia dintre interacţiunile medicament-receptor şi răspunsul biologic observat (vezi capitolul 2). Aceste teorii indică faptul că cantitatea de complex medicament-receptor formată la un moment dat depinde de afinitatea medicamentului pentru receptor şi că un medicament care acţionează ca agonist trebuie să posede şi o altă proprietate, numită eficacitate sau activitate intrinsecă. O altă explicaţie a interacţiunilor medicament-receptor, teoria ratei Paton,69 defineşte un stimul biologic ca fiind proporţional cu rata interacţiunilor medicament-receptor (vezi capitolul 2). Ambele teorii sunt compatibile cu conceptul că un agent de blocare care are afinitate mare pentru receptor poate scădea numărul de receptori liberi disponibili şi eficienţa neurotransmiţătorului endogen.

Relaţii structură-activitate

O mare varietate de compuşi posedă activitate anticolinergică. Dezvoltarea unor astfel de compuşi a fost în mare măsură empirică şi bazată în principal pe atropină ca prototip. Cu toate acestea, permutările structurale au dus la compuşi care nu au relaţii evidente cu molecula părinte. Următoarea clasificare delimitează principalele tipuri de substanţe chimice întâlnite:

Alcaloizi solaacei şi analogi sintetici

Esteri sintetici de aminoalcool

Eteri de aminoalcool

Aminoalcooli

Aminoamide

Diverse

Papaveracee

Clasificarea chimică a anticolinergicelor care acţionează asupra terminaţiilor nervoase postganglionare parasimpatice este oarecum complicată deoarece unii agenţi, în special derivaţii cuaternari de amoniu, acţionează asupra ganglionilor care au o componentă muscarinică la modelul lor de stimulare şi, la doze mari, la nivelul joncţiunii neuromusculare din muşchiul scheletic.

Există mai multe moduri în care relaţia structură-activitate ar putea fi luată în considerare, dar în această discuţie urmărim, în general, consideraţiile lui Long şi colab.,70 care şi-au bazat postulaţiile pe faptul că molecula de i-hiosciamină este una dintre cele mai active anticolinergice şi, prin urmare, având o aranjare optimă a grupelor.

Compuşii anticolinergici pot fi consideraţi substanţe chimice care au o oarecare similitudine cu ACh, dar conţin substituenţi suplimentari care sporesc legarea lor la receptorul colinergic.

Aşa cum este descris mai sus, un agent anticolinergic poate conţine o funcţie de amoniu cuaternar sau o amină terţiară care este protonată în biofază pentru a forma o specie cationică. Azotul este separat de un atom de carbon pivot printr-un lanţ care poate include un ester, eter sau fragment de hidrocarbură. Grupările substituente A şi B conţin cel puţin un fragment aromatic capabil de interacţiuni van der Waals la suprafaţa receptorului şi un fragment cicloalifatic sau alt fragment de hidrocarbură pentru interacţiunile de legare hidrofobă. C poate fi hidroxil sau carboxamidă pentru a suferi legături de hidrogen cu receptorul.

CAPUL CATIONIC

În general, se consideră că moleculele anticolinergice au un punct primar de ataşare la situsurile colinergice prin capul cationic (adică, azotul încărcat pozitiv). Pentru compuşii de amoniu cuaternar, nu se pune problema a ceea ce este implicat, dar pentru aminele terţiare se presupune, pe bună dreptate, că capul cationic este realizat prin protonarea aminei la pH

fiziologic. Natura substituenților de pe acest cap cationic este critică în ceea ce privește un răspuns parasimpatomimetic. Factorii sterici care cauzează difuzia încărcăturii de oniu sau produc o interacțiune medicament-receptor mai puțin decât optimă au ca rezultat o scădere a proprietăților parasimpatomimetice și permit medicamentului să acționeze ca un antagonist din cauza altor interacțiuni de legătură. Ariens68 a arătat că carbocolinele (de exemplu, benzililcarbocolină) se angajează într-o acțiune competitivă tipică cu ACh, deși sunt mai puțin eficiente decât compușii corespunzători care posedă un cap cationic, sugerând

că legătura hidrofobă poate juca un rol important în aceste interacțiuni medicament-receptor.

GRUPUL HIDROXIL

Deși nu este necesară pentru activitate, o grupare hidroxil alcoolică plasată corespunzător îmbunătățește activitatea antimuscarinică față de cea a unui compus similar fără gruparea hidroxil. Poziția grupării hidroxil în raport cu azotul pare a fi destul de critică, cu diametrul zonei receptive estimat la aproximativ 2 până la 3 A. Se presupune că gruparea hidroxil contribuie la puterea legării, probabil prin legarea hidrogenului la o porțiune bogată în electroni a suprafeței receptorului.

GRUPUL ESTERATIC

Mulți dintre compușii antimuscarinici foarte puternici posedă o grupare ester, iar aceasta poate fi o caracteristică care contribuie la legarea eficientă. Acest lucru este rezonabil deoarece agonistul (adică ACh) posedă o funcție similară pentru legarea la același situs. O funcție esteratică nu este necesară pentru activitate, deoarece mai multe tipuri de compuși nu posedă o astfel de grupă (de exemplu, eteri, aminoalcooli).

SUBSTITUIRE CICLICA

Examinarea compușilor activi discutați în secțiunile următoare relevă că cel puțin un substituent ciclic

(fenil, tienil sau altele) este o caracteristică comună în aproape toate moleculele anticolinergice. Substituția aromatică este adesea folosită în legătură cu fragmentul acid al funcției esterului. Cu toate acestea, practic toți acizii utilizați sunt de tipul acidului acetic substituit cu aril. Utilizarea acizilor aromatici duce la o activitate scăzută a acestor compuși ca anticolinergici, dar o activitate potențială ca anestezice local.

În legătură cu necesitatea aparentă a unei grupări ciclice, Ariens68 subliniază că moleculele „mimetice", bogat înzestrate cu grupări polare, necesită, fără îndoială, o zonă de receptor polar complementar pentru legarea eficientă. În consecință, se presupune că o zonă relativ nepolară înconjoară astfel de site-uri. Astfel, creșterea legării moleculei în această zonă periferică prin introducerea de grupări plate, nepolare (de exemplu, inele aromatice) ar

trebui să obțină compuși cu afinitate excelentă, dar fără activitate intrinsecă. Acest postulat este în concordanță cu majoritatea medicamentelor antimuscarinici, indiferent dacă posedă un grup ester sau nu.

O AGENȚI DE BLOCARE POSTGANGLIONIC PARASIMPATETIC

Agenții de blocare postganglionare parasimpatici sunt cunoscuți și ca medicamente antimuscarinici, anticolinergice, parasimpatolitice sau colinolitice. Medicamentele antimuscarinice acționează prin antagonismul competitiv al legării ACh de receptorii muscarinici. Neurotransmițătorii endogeni, inclusiv ACh, sunt molecule relativ mici. Ariens68 a remarcat că antagoniștii reversibili competitivi sunt în general molecule mai mari capabile să se lege suplimentar la suprafața receptorului. Cele mai puternice medicamente anticolinergice sunt derivate din agoniști muscarinici care conțin una sau uneori două grupe mari sau voluminoase. Ariens68 a sugerat că moleculele care acționează ca antagoniști reversibili competitivi, în general, sunt capabile să se lege de situsul activ al receptorului, dar au o interacțiune suplimentară de legare care crește afinitatea receptorului, dar nu contribuie la activitatea intrinsecă (eficacitatea) medicamentului. Au fost raportate mai multe modele tridimensionale de receptori cuplați cu proteina G, inclusiv receptorul muscarinic. În ciuda cunoașterii secvențelor lor de aminoacizi, nu este încă posibil să se furnizeze o descriere fără ambiguitate a andocării moleculelor la acești receptori. Conceptele Ariens68 și altele, totuși, par în concordanță cu modelele site-ului de legare propuse. Bebbington și Brimblecombe41 au propus în 1965 că există o zonă relativ mare situată în afara locului de legare agonist-receptor, unde interacțiunile van der Waals pot avea loc între agonist și zona receptorului. Acest lucru, de asemenea, nu este în contradicție cu teoriile contemporane privind interacțiunea receptorilor colinergici cu moleculele mici.

Acțiuni terapeutice

Organele controlate de sistemul nervos autonom sunt de obicei inervate atât de sistemul simpatic, cât și de cel parasimpatic. Există o stare continuă de echilibru dinamic între cele două sisteme. Teoretic, ar trebui să se obțină același rezultat final fie prin stimularea unuia dintre sisteme, fie prin blocarea celuilalt. Din păcate, există de obicei o limitare a acestui tip de generalizare. Există, totuși, trei previzibile și

Capitolul 17 # Medicamente colinergice și agenți înrudiți 583 rezultate utile din punct de vedere clinic din blocarea efectelor muscarinice ale ACh.

Efect midriatic: dilatarea pupilei ochiului; și cicloplegia, o paralizie a structurii ciliare a ochiului, care are ca rezultat o paralizie a acomodării pentru vederea de aproape

Efect antispastic: scăderea tonusului și a motilității tractului gastro-intestinal și a tractului genito-urinar

Efect antisecretor: salivație redusă (antisialagog), transpirație redusă (anhidrotic) și secreție acidă și gastrică redusă

Aceste trei efecte generale ale parasimpatoliticelor pot fi aşteptate într-o oarecare măsură de la oricare dintre medicamentele cunoscute, deşi, ocazional, trebuie să se administreze doze destul de eroice pentru a demonstra efectul. Efectele midriatice şi cicloplegice, atunci când sunt produse prin aplicarea topică, nu sunt supuse unor efecte secundare foarte nedorite din cauza absorbţiei sistemice limitate. Acest lucru nu este valabil pentru efectele antispastice sistemice obţinute prin administrare orală sau parenterală. Medicamentele cu acţiune eficientă de blocare asupra tractului gastro-intestinal sunt rareori lipsite de efecte adverse asupra celorlalte organe. Acelaşi lucru este probabil valabil şi pentru medicamentele utilizate pentru efectele lor antisecretorii. Poate că cele mai frecvente efecte secundare experimentate în urma utilizării orale a acestor medicamente, în condiţii obişnuite, sunt uscăciunea gurii, midriaza şi retenţia urinară. Aceste din urmă efecte au fost exploatate în dezvoltarea agenţilor utilizaţi pentru gestionarea vezicii urinare hiperactive cu simptome de impuls de incontinenţă urinară, urgenţă şi frecvenţă.

Medicamentele midriatice şi cicloplegice sunt în general prescrise sau utilizate în cabinet de către oftalmologi. Utilizarea lor principală este pentru studiile de refracţie în procesul de montare a lentilelor. Acest lucru permite medicului să examineze retina ochiului pentru posibile anomalii şi boli şi oferă condiţii controlate pentru montarea corectă a ochelarilor. Din cauza incapacităţii irisului de a se contracta sub influenţa acestor medicamente, există un pericol clar pentru ochii pacientului în timpul perioadei de activitate a medicamentului, cu excepţia cazului în care aceştia sunt protejaţi de lumina puternică prin utilizarea ochelarilor întunecaţi. Aceste medicamente sunt, de asemenea, utilizate pentru a trata inflamaţia corneei (keratită), inflamaţia irisului şi a organelor ciliare (irită şi iridociclită) şi inflamaţia coroidei (coroidită). Un iris de culoare închisă pare a fi mai greu de dilatat decât unul deschis şi poate necesita soluţii mai concentrate. Se recomandă prudenţă în utilizarea midriaticelor din cauza efectului lor demonstrat în creşterea presiunii intraoculare. Dilatarea pupilei tinde să determine irisul să restricţioneze drenajul lichidului prin canalul Schlemm prin aglomerarea spaţiului unghiular, ceea ce duce la creşterea presiunii intraoculare. Acest lucru este valabil mai ales pentru pacienţii cu afecţiuni glaucomatoase.

Atropina este utilizată pe scară largă ca antispastic datorită efectului său deprimant marcat asupra muşchilor netezi inervaţi parasimpatic. Se pare că blochează toate subtipurile de receptori muscarinici. Atropina este, totuşi, standardul după care sunt măsurate alte medicamente similare. De asemenea, atropina are o acţiune de blocare a transmiterii impulsului nervos, mai degrabă decât un efect deprimant direct asupra musculaturii. Această acţiune este denumită neurotropă, în contrast cu acţiunea unui antispastic precum papaverina, care pare să acţioneze prin deprimarea celulelor musculare şi este numită musculotropă.

Papaverina este standardul pentru compararea antispastice musculotrope şi, deşi nu este strict un parasimpatolitic, este tratată împreună cu analogii săi sintetici mai târziu în acest capitol. Antispasticele sintetice par să combine efectele neurotrope şi musculotrope într-o măsură mai mare sau mai mică, împreună cu o anumită activitate de blocare a ganglionilor pentru derivaţii cuaternari.

Medicamentele anticolinergice au un rol minor în managementul bolii ulceroase peptice.71 În prezent, cea mai raţională terapie care implică medicamente anticolinergice pare să fie o combinaţie între o dietă neiritantă pentru reducerea secreţiei de acid, terapia antiacide şi reducerea stresului emoţional. Majoritatea medicamentelor anticolinergice sunt oferite fie ca substanţă chimică singură, fie în combinaţie cu un deprimant al SNC, cum ar fi fenobarbitalul, sau cu un medicament neuroleptic pentru a reduce contribuţia SNC la hiperactivitatea parasimpatică. Pe lângă efectele antisecretorii ale anticolinergicelor asupra acidului clorhidric şi secreţiei de acid gastric, au existat unele eforturi pentru a le folosi ca antisialagogi şi anhidrotice.

Paralizia agitantă sau parkinsonismul (boala Parkinson), descrisă pentru prima dată de medicul englez James Parkinson în 1817, este o altă afecţiune care este adesea tratată cu medicamente anticolinergice. Se caracterizează prin tremor, „rularea pastilelor", rigiditate a roţii dinţate, mers festiv, sialoree şi facies asemănător unei măşti. În principiu, reprezintă o defecţiune a sistemului extrapiramidal. Parkinsonismul se caracterizează prin degenerarea progresivă şi selectivă a neuronilor dopaminergici, care îşi au originea în substanţa neagră a mezencefalului şi se termină în ganglionii bazali (adică, nucleul caudat, putamen şi pallidum). Mişcarea muşchilor scheletici este controlată într-o mare măsură de modele de excitaţie şi inhibiţie care rezultă din feedback-ul informaţiilor către cortex şi mediate prin căile piramidale şi extrapiramidale. Structurile ganglionilor bazali, cum ar fi pallidum, corpus striatum şi substanţa neagră, servesc ca procesoare de date pentru căile piramidale şi structurile prin care căile extrapiramidale trec în drumul lor de la măduva spinării la cortex. Leziunile căilor piramidale duc la o creştere persistentă a tonusului muscular, rezultând un exces de mişcări spontane involuntare, împreună cu modificări ale reflexelor. Astfel, ganglionii bazali sunt funcţionali în menţinerea controlului motor normal. În parkinsonism, există degenerarea substanţei negre şi a corpului striat, care sunt implicate cu integrarea controlată a mişcării musculare. Neuronii din substanţa neagră şi ganglionii bazali folosesc neurotransmiţătorul dopamină şi interacţionează cu interneuroni colinergici scurti. Când neuronii dopaminergici degenerează, echilibrul dintre ei este alterat. Influenţa inhibitoare a dopaminei este redusă, iar activitatea neuronilor colinergici este crescută. Scopul principal al medicamentelor anticolinergice în tratamentul parkinsonismului este scăderea activităţii neuronilor colinergici din ganglionii bazali.

Utilitatea grupului de alcaloizi Belladonna pentru tratamentul parkinsonismului a fost o descoperire empirică. De atunci, chimiştii au preparat mulţi analogi sintetici ai atropinei în efortul de a păstra efectele utile antitremor şi antirigiditate ale alcaloidului belladonna, reducând în acelaşi timp efectele adverse. În acest proces, s-a descoperit că medicamentele antihistaminice (de exemplu, difenhidramină) reduc tremorul şi rigiditatea. Activitatea antiparkinsoniană a antihistaminice a fost atribuită proprietăţilor lor anticolinergice. Activitatea acestor medicamente este limitată la cele care pot trece prin bariera hemato-encefalică.

O ALCALOIZI SI ANALOGI SOLANACEI

Alcaloizii solanacei, reprezentaţi de (-)-hiosciamină, atropină [(-)-hiosciamină] şi scopolamină (hioscină), sunt precursorii clasei de medicamente antimuscarinice. Aceşti alcaloizi se găsesc în principal în henbane (Hyoscyamus niger), în mănăsacurile mortale (Atropa belladonna) şi în buruiană (Datura stramonium). Există şi alţi alcaloizi care sunt membri ai grupului solanacee (de exemplu, apoatropină, noratropină, belladonină, tigloidină, meteloidină) dar nu au o valoare terapeutică suficientă pentru a fi considerate în acest text.

Medicamentele brute care conţin aceşti alcaloizi au fost folosite încă din timpuri pentru proprietăţile lor medicinale marcate, care depind în mare măsură de inhibarea sistemului nervos parasimpatic şi de stimularea centrilor nervoşi superiori. Belladonna, probabil ca o consecinţă a activităţii anestezice locale slabe a atropinei, a fost utilizată local pentru efectul său analgezic asupra hemoroizilor, a anumitor infecţii ale pielii şi a diferitelor dermatoze cu mâncărime. Aplicarea unor cantităţi suficiente de belladonă sau alcaloizii săi duce la midriază. Intern, medicamentul determină diminuarea secreţiilor, creşte ritmul cardiac (prin deprimarea nervului vag), deprimă motilitatea tractului gastro-intestinal şi acţionează ca antispastic asupra diverşilor muşchi netezi (ureter, vezică urinară şi tract biliar). În plus, stimulează direct centrul respirator. Multiplicitatea acţiunilor exercitate de medicament este privită cu oarecare dezavantaj, deoarece medicul care caută un tip de răspuns inevitabil le obţine şi pe celelalte. Acţiunea medicamentelor care conţin scopolamină diferă de cele care conţin hiosciamină şi atropină prin faptul că nu au stimulare a SNC; mai degrabă predomină un efect narcotic sau sedativ. Utilizarea acestui grup de medicamente este însoţită de o incidenţă destul de mare a reacţiilor din cauza idiosincraziilor individuale; moartea prin supradozaj rezultă de obicei din insuficienţă respiratorie. Un tratament complet al farmacologiei şi utilizărilor acestor medicamente nu intră în domeniul de aplicare al acestui text. Paginile introductive ale acestui capitol trece în revistă pe scurt câteva dintre punctele mai pertinente în legătură cu activităţile majore ale acestor tipuri de medicamente.

Consideraţii structurale

Toţi alcaloizii solanacei sunt esteri ai aminoalcoolului biciclic 3-hidroxitropan sau ai aminoalcoolilor înrudiţi. Formulele structurale care urmează arată sistemul inele de piperidină în conformaţia de scaun acceptată în mod obişnuit, deoarece această formă are cea mai mică cerinţă de energie. Forma de barcă alternativă poate exista însă în anumite condiţii, deoarece bariera energetică nu este mare. Inspecţia formulei 3-hidroxitropan indică, de asemenea, că, deşi nu există activitate optică din cauza planului de simetrie, pot exista două forme stereoizomerice (tropină şi pseudotropină) datorită rigidităţii conferite moleculei prin lanţul de etilenă în poziţiile 1,5.

În tropină, gruparea hidroxil orientată axial, trans către puntea de azot, este desemnată a, iar gruparea hidroxil orientată ecuatorial cis alternativă este desemnată /3.

Aminoalcoolul derivat din scopolamină, şi anume scopina, are orientarea axială a grupării 3-hidroxil, dar, în plus, o grupare epoxidica orientată ^, prinsă prin poziţiile 6,7, aşa cum se

arată. Dintre diferiţii alcaloizi solanacei cunoscuţi, s-a indicat că (-)-hiosciamina, atropina şi scopolamina sunt cele mai importante. Structurile lor sunt prezentate, dar activitatea antimuscarinică este asociată cu toţi alcaloizii solanacei care posedă orientarea axială asemănătoare tropinei a grupării hidroxil esterificate. Studierea formulelor relevă că în fiecare caz acidul tropic este acidul de esterificare. Acidul tropical conţine un atom de carbon asimetric uşor racemizat, fragmentul responsabil pentru activitatea optică a acestor compuşi în absenţa racemizării. Enantiomorful adecvat este necesar pentru activitatea antimuscarinică ridicată, aşa cum este ilustrat de (-)-hiosciamină puternică în comparaţie cu (+)-hiosciamină slab activă. Racematul, atropina, are activitate intermediară. Diferenţa marcată în potenţa antimuscarinică a enantiomorfilor optici aparent nu se extinde la acţiunea asupra SNC, în măsura în care ambele par să aibă acelaşi grad de activitate.72

Alcaloizii solanacei au fost modificaţi prin prepararea altor esteri ai 3-a-tropanolului sau realizarea unui cuaternar de azot în tropanol sau scopină cu o halogenură de metil. Aceşti compuşi reprezintă unele dintre încercările iniţiale de a separa acţiunile variate ale atropinei şi scopolaminei. S-au găsit puţini aminoalcooli care conferă acelaşi grad de activitate neurotropă ca cea prezentată de esterul format prin combinarea tropinei cu acidul tropic. În mod similar, porţiunea de acid tropic este foarte specifică pentru acţiunea anticolinergică, iar substituţia cu alţi acizi scade potenţa neurotropă, deşi acţiunea musculotropă poate creşte. Cele mai timpurii încercări de modificare a moleculei de atropină au reţinut porţiunea de tropină şi au înlocuit acidul tropical cu diverşi acizi.

Pe lângă schimbarea reziduului acid, alte modificări au fost direcţionate către cuaternizarea azotului. Exemple de acest tip de compus sunt bromura de metscopolamină, bromura de metil homatropină şi bromura de metil anizotropină. Cuaternizarea aminei terţiare produce efecte variabile în ceea ce priveşte creşterea potenţei. Scăderile activităţii sunt evidente în compararea atropinei cu metilatropina (nu mai este utilizată) şi scopolamina cu metscopolamina. Ariens şi colab.73 au atribuit o activitate scăzută, în special atunci când grupările ataşate la azot sunt mai mari decât metil, unei posibile scăderi a afinităţii pentru situsul anionic de pe receptorul colinergic. Ei au atribuit această afinitate scăzută unei combinaţii de repulsie mai mare a electronilor de către astfel de grupuri şi interferenţă sterica mai mare la apropierea capului cationic de situsul anionic. În general, cuaternizarea reduce acţiunea parasimpatomimetică mult mai mult decât acţiunea parasimpatolitică. Acest lucru poate fi parţial rezultatul blocării suplimentare la nivelul ganglionului parasimpatic indusă de cuaternizare, care ar putea compensa afinitatea scăzută la locul postganglionar. Cu toate acestea, cuaternizarea creşte activitatea curariformă a acestor alcaloizi şi aminoesteri, o consecinţă obişnuită a alcaloizilor de cuaternizare. Un alt dezavantaj în transformarea unei baze alcaloidale în forma cuaternară este că baza cuaternizată este absorbită mai slab prin peretele intestinal, astfel încât activitatea devine neregulată şi, în unele cazuri, imprevizibilă. Bazele (cum ar fi alcaloizii) sunt absorbite prin peretele intestinal lipoid numai sub formă disociată, ceea ce poate

nedisociată, chiar şi în mediile de bază şi, probabil, pot avea dificultăţi în trecerea prin peretele intestinal. Deoarece compuşii cuaternari pot fi absorbiţi, probabil că prevalează alte mecanisme mai puţin eficiente de absorbţie. Compuşii de amoniu cuaternar se combină reversibil cu substanţele endogene din intestin, cum ar fi mucina, pentru a forma complexe de perechi de ioni neutre. Aceste complexe pătrund în membrana lipidică prin difuzie pasivă.

Produse

Atropină, USP. Atropina este esterul tropin al acidului tropic racemic şi este optic inactivă. Este posibil să apară în mod natural în diverse Solanacee, deşi unii susţin, cu justificare, că orice atropină este izolată din surse naturale rezultă din racemizarea (-)-hiosciaminei în timpul procesului de izolare. Metodele convenţionale de izolare a alcaloizilor sunt utilizate pentru a obţine un amestec brut de atropină şi hiosciamină din materialul vegetal. Acest amestec brut este racemizat la atropină prin reflux în cloroform sau prin tratare cu alcalii diluate la rece. Deoarece procesul de racemizare produce atropină, se stabileşte o limită oficială pentru conţinutul de hiosciamină prin limitarea atropinei la o levorotaţie maximă în condiţii specificate.

Atropina apare sub formă de cristale optic inactive, albe, inodore, care posedă un gust amar. Nu este foarte solubil în apă (1:460, 1:90 la 80°C), dar este mai solubil în alcool (1:2, 1:1.2 la 60°C). Este solubil în glicerină (1:27), în cloroform (1:1) şi în eter (1:25). Soluţiile apoase saturate sunt alcaline în reacţie (pH —9,5). Baza liberă este utilă atunci când urmează să fie făcute soluţii neapoase, cum ar fi vehiculele uleioase şi bazele de unguent. Atropina are un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 2 până la 3 ore. Este metabolizat în ficat în mai multe produse, inclusiv acid tropic şi tropină.

Sulfat de atropină, USP. Sulfatul de atropină (Atropisol) se prepară prin neutralizarea atropinei în soluţie de acetonă sau eter cu o soluţie alcoolică de acid sulfuric, cu grijă pentru prevenirea hidrolizei. Sarea apare sub formă de cristale incolore sau sub formă de pulbere albă, cristalină. Este eflorescent în aer uscat şi trebuie protejat de lumină pentru a preveni descompunerea.

Sulfatul de atropină este liber solubil în apă (1:0,5), în alcool (1:5, 1:2,5 la punctul de fierbere) şi în glicerină (1:2,5). Soluţiile apoase nu sunt foarte stabile, deşi soluţiile pot fi sterilizate la 120°C (presiune de 15 lb) într-o autoclavă

dacă pH-ul este menţinut sub 6. Sterilizarea este probabil cel mai bine efectuată prin utilizarea tehnicilor aseptice şi a unui filtru bacteriologic. S-a sugerat că nu trebuie făcută o cantitate mai mare de 30 de zile dintr-o soluţie apoasă şi că, pentru cantităţi mici, cea mai bună procedură este utilizarea tabletelor hipodermice şi a apei distilate sterile.73 Kondritzer şi Zvirblis74 au studiat cinetica hidrolizelor alcaline şi catalizate de protoni de

atropină în soluţie apoasă. Regiunea de stabilitate maximă se află între pH 3 şi aproximativ 5. Ei au propus, de asemenea, o ecuaţie pentru a prezice timpul de înjumătăţire al atropinei supusă hidrolizei la pH şi temperatură constante.

Acţiunea atropinei sau a sărurilor sale este aceeaşi. Produce efect midriatic prin paralizarea irisului si a muschilor ciliari si, din acest motiv, este folosit de oculist in irite si inflamatii si leziuni corneene. Utilizarea lui este raţională în aceste condiţii deoarece una dintre primele reguli în tratamentul inflamaţiei este odihna, care, desigur, se realizează prin paralizia mişcării musculare. Utilizarea lui în ochi (soluţii 0,5%-1% sau discuri de gelatină) pentru montarea ochelarilor este larg răspândită. Atropina se administrează în doze mici înainte de anestezia generală pentru a reduce secreţiile orale şi aeriene şi, atunci când este administrată cu morfină, pentru a diminua depresia respiratorie indusă de morfină.

Atropina provoacă neliniște, dilatarea pupilară prelungită şi pierderea acomodării vizuale şi, în plus, dă naştere la aritmii precum disocierea atrioventriculară, extrasistole ventriculare şi chiar fibrilaţie ventriculară. Chiar dacă eterul a fost înlocuit treptat de alte anestezice, eliminând astfel problemele cu secreţiile respiratorii cauzate de eter şi necesitând astfel atropină, chirurgii şi anestezistii continuă să-l folosească astăzi ca premedicant anestezic pentru a reduce secreţiile salivare şi căilor respiratorii excesive şi pentru a preveni reflexele vagale.

Capacitatea sa de a usca secreţiile a fost folosită şi în aşa-numitele comprimate de rinită pentru ameliorarea simptomatică a răcelilor. În preparatele catartice, atropina sau belladona a fost folosită ca antispastic pentru a diminua spasmul muscular netezi (îngripinge) asociat adesea cu catharsis.

Atropina poate fi utilizată pentru a trata unele tipuri de aritmii. Creşte ritmul cardiac prin blocarea efectelor ACh asupra vagului. În acest context, este utilizat pentru a trata anumite bradiaritmii reversibile care pot însoţi infarctul miocardic acut. Este, de asemenea, utilizat ca adjuvant la anestezie pentru a proteja împotriva bradicardiei, hipotensiunii şi chiar stopului cardiac indus de relaxantul muşchilor scheletici clorură de succinilcolină.

O altă utilizare a sulfatului de atropină a apărut în urma dezvoltării organofosfaţilor, care sunt inhibitori puternici ai AChE. Atropina este un antidot specific pentru prevenirea efectelor muscarinice ale acumulării de ACh, cum ar fi vărsăturile, crampele abdominale, diareea, salivaţia, transpiraţia, bronhoconstricţia şi secreţiile bronşice excesive. Se utilizează intravenos, dar nu protejează împotriva insuficienţei respiratorii cauzate de deprimarea centrului respirator şi a muşchilor respiratori.

Hiosciamină, USP. Hiosciamina este un alcaloid levogitor obţinut din diferite specii de solanacee. Una dintre sursele comerciale este henbanul egiptean (Hyoscyamus muticus), în care apare în proporţie de aproximativ 0,5%. De obicei, este preparat din medicamentul brut într-un mod similar cu cel utilizat pentru atropină şi este purificat ca oxalat. Baza liberă se obţine uşor din această sare.

Apare sub formă de ace albe care sunt puțin solubile în apă (1:281), mai solubile în eter (1:69) sau benzen (1:150), foarte solubile în cloroform (1:1) și liber solubile în alcool. Este folosit ca sulfat și bromhidrat. Principalul motiv pentru popularitatea bromhidratului a fost natura sa nedelicvescentă. Sărurile au avantajul față de baza liberă de a fi destul de solubile în apă.

Hiosciamina este forma levo a amestecului racemic cunoscut sub numele de atropină. Forma dextro nu există în mod natural, dar a fost sintetizată. Cushny75 a comparat activitățile (-)-hiosciaminei, (+)-hiosciaminei și racematului (atropină) în 1904 și a găsit o potență periferică mai mare pentru izomerul (-) și de două ori potența racematului. Toate studiile ulterioare au confirmat în esență că izomerul (+) este doar slab activ și că izomerul (-) este, de fapt, porțiunea activă a atropinei. Inspecția dozelor relative de sulfat de atropină și sulfat de hiosciamină ilustrează foarte frumos diferențele. Principala critică oferită împotriva utilizării exclusiv a sulfatului de hiosciamină este că acesta tinde să se racemizeze la sulfat de atropină destul de ușor în soluție, astfel încât sulfatul de atropină devine apoi cel mai stabil dintre cele două. Toți izomerii se comportă foarte la fel în SNC.

Hiosciamina este folosită pentru a trata tulburările tractului urinar mai mult decât orice alt antispastic, deși nu există dovezi că are avantaje față de celelalte preparate cu belladona și anticolinergicele sintetice. Este folosit pentru a trata spasmele vezicii urinare și, în acest fel, servește ca un stimulent urinar. Se foloseste impreuna cu un narcotic pentru a contracara spasmul produs de narcotic atunci cand acesta din urma este folosit pentru a calma durerea colicilor uretrale. Preparatele de hiosciamină sunt, de asemenea, utilizate ca antispastice în terapia ulcerului peptic.

Sulfat de hiosciamină, USP. Sulfatul de hiosciamină (sulfatul de Levsin) este un compus cristalin alb, inodor, de natură deliquescentă, care este, de asemenea, afectat de lumină. Este solubil în apă (1:0,5) și alcool (1:5), dar aproape insolubil în eter. Soluțiile de sulfat de hiosciamină sunt acide pentru turnesol.

Acest medicament este utilizat ca anticolinergic în același mod și pentru aceleași indicații ca atropina și hiosciamina, dar are dezavantajul de a fi deliquescent.

Scopolamină. Scopolamina (hioscina) se găsește în diverși membri ai Solanaceae (de exemplu, H. niger, Duboisia myoporroides, Scopolia spp. și Datura metel). Scopolamina este de obicei izolată din lichidul mamă rămas din izolarea hiosciaminei.

Hyoscina este numele mai vechi pentru acest alcaloid, deși scopolamina este numele acceptat în Statele Unite. Scopolamina este componenta levo a amestecului racemic cunoscut sub numele de atroscină. Alcaloidul este racemizat cu ușurință în prezența unei alcalii diluate.

Alcaloidul apare sub forma unui lichid vâscos, levogitor, care este doar puțin solubil în apă, dar foarte solubil în alcool, cloroform sau eter. Formează săruri cristaline cu majoritatea acizilor, bromhidratul fiind cel mai stabil și cel mai acceptat popular. Se spune că o soluție apoasă de bromhidrat care conține 10% manitol este mai puțin predispusă la descompunere decât soluțiile neprotejate. Sistemul transdermic de scopolamină disponibil

comercial cuprinde un strat exterior de film polimeric şi un rezervor de medicament care conţine scopolamină, poliizobutilenă şi ulei mineral, care este interfaţat cu o membrană microporoasă pentru a controla difuzia medicamentului. În această formă de dozare, scopolamina este eficientă în prevenirea răului de mişcare. Se crede că acţiunea are loc asupra cortexului sau a aparatului vestibular. În timp ce atropina stimulează SNC, provocând neliniște și vorbăreț, scopolamina acționează de obicei ca un deprimant al SNC.

Bromhidrat de scopolamină, USP. Bromhidratul de scopolamină (bromhidrat de hioscină) apare sub formă de cristale albe sau incolore sau sub formă de pulbere granulară albă. Este inodor şi tinde să efloresce în aer uscat. Este liber solubil în apă (1:1,5), solubil în alcool (1:20), doar uşor solubil în cloroform şi insolubil în eter.

Scopolamina este un agent de blocare competitiv al sistemului nervos parasimpatic ca şi atropina, dar diferă semnificativ de atropină prin acţiunea sa asupra centrilor nervoşi superiori. Ambele medicamente traversează cu uşurinţă bariera hemato-encefalică şi, chiar şi la doze terapeutice, provoacă confuzie, în special la vârstnici.

O doză suficient de mare de scopolamină va determina o persoană să se scufunde într-un somn odihnitor, fără vise, timp de aproximativ 8 ore, urmată de o perioadă de aproximativ aceeaşi lungime în care pacientul se află într-o stare semiconştientă. În acest timp, pacientul nu îşi aminteşte evenimentele care au loc. Când scopolamina este administrată cu morfină, această amnezie temporară este denumită somn crepuscular.

Bromhidrat de Homatropină, USP. Bromhidratul de Homatropină, bromhidrat de 1 rv//,5rv//-tropan-3rF-ol mandelat (ester) (Homatrocel), apare sub formă de cristale albe sau sub formă de pulbere albă, cristalină, care este afectată de lumină. Este solubil în apă (1:6) şi alcool (1:40), mai puţin solubil în cloroform (1:420) şi insolubil în eter.

Soluţiile sunt incompatibile cu substanţele alcaline, care precipită baza liberă, şi cu reactivii obişnuiţi care precipită alcaloizi. Ca şi în cazul atropinei, soluţiile sunt sterilizate cel mai bine prin filtrare printr-un filtru bacteriologic.

Bromhidratul de homotropină este utilizat local pentru a paraliza structura ciliară a ochiului (cicloplegie) şi pentru a produce midriaza. Se comportă foarte mult ca atropina, dar este mai slabă şi mai puţin toxică. În ochi, acţionează mai rapid, dar mai puţin persistent decât atropina. Dilatarea pupilei are loc în aproximativ 15 până la 20 de minute, iar acţiunea dispare în aproximativ 24 de ore. Prin utilizarea unui miotic, cum ar fi fizostigmina, este posibilă restabilirea pupilei la normalitate în câteva ore.

Bromură de metil de Homatropină, USP. Bromura de metil de homotropină, 3a-hidroxi-8-metil-1aH,5aH-bromură de tropaniu mandelat (Novatropină, Mesopin), apare sub formă de pulbere amară, albă, inodoră şi este afectată de lumină. Compusul este uşor

solubil în apă şi alcool, dar insolubil în eter. pH-ul unei soluţii 1% este 5,9 şi cel al unei soluţii 10% este 4,5. Deşi o soluţie a compusului dă un precipitat cu reactivi alcaloidali, cum ar fi soluţia de testare cu iodură de potasiu mercurică, adăugarea de hidroxizi sau carbonaţi alcalini nu provoacă precipitatul care apare cu sărurile de azot necuaternare (de exemplu, atropină, homatropină).

Metilbromura de homotropină este transportată prost prin bariera hematoencefalică din cauza grupării sale cuaternare de amoniu şi, prin urmare, are mult mai puţine proprietăţi stimulatoare decât atropina. Are toate proprietăţile depresive parasimpatice periferice caracteristice atropinei şi este utilizat pentru a reduce suprasecreţia şi pentru a ameliora spasmele gastrointestinale.

Bromură de ipratropiu. Bromura de ipratropiu, bromura de 3-(3-hidroxi-1-oxo-2-fenilpropoxi)-8-metil-8-(1-metiletil)-8-azoniabiciclo[3.2.1]octan (Atrovent), este un derivat cuaternar de amoniu al atropinei. Este liber solubil în apă şi etanol, dar insolubil în cloroform şi eter. Sarea este stabilă în soluţii neutre şi acide, dar se hidroliza rapid în soluţii alcaline.

Bromura de ipratropiu este utilizată în terapia prin inhalare pentru a produce dilatarea muşchiului neted bronşic pentru atacurile astmatice acute. Medicamentul produce bronhodilataţie prin inhibarea competitivă a receptorilor colinergici legaţi de muşchiul neted al bronhiolelor. Ipratropiul poate acţiona, de asemenea, pe suprafaţa mastocitelor pentru a inhiba eliberarea îmbunătăţită de ACh a mediatorilor chimici. Medicamentul are un debut lent de acţiune, în decurs de 5 până la 15 minute după administrarea prin inhalare, şi nu trebuie utilizat singur pentru atacurile de astm acut. Efectul terapeutic maxim de la o doză se observă între 1 şi 2 ore. Efectele medicamentului durează aproximativ 6 ore. Are un timp de înjumătăţire de 3,5 ore.

Bromură de tiotropiu. Bromura de tiotropiu, (1 a,2fi, 4jB,7jB)-7-[(hidroxid-2-tienilacetil)oxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.02,4]nonan, (Spiriva) este un agent antimuscarinic care este utilizat în dispozitivul de administrare a medicamentului în plămâni. Este indicat în tratamentul bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), inclusiv al bronşitei cronice şi al emfizemului. Doza standard o dată pe zi este de 18 pg de tiotropiu.

0 AGENȚI DE BLOCARE COLINERGICI SINTETICI

Esteri aminoalcoolici

În general, se consideră că alcaloizii solanacei sunt parasimpatolitici puternici, dar au proprietatea nedorită de a produce o gamă largă de efecte prin blocarea lor nespecifică a funcțiilor autonome. Eforturile de utilizare a efectului antispastic al alcaloizilor duc cel mai adesea la efecte secundare, cum ar fi uscăciunea gurii și fluctuațiile pulsului. Prin urmare, sinteza compușilor care posedă acțiuni colinolitice specifice a fost un domeniu de studiu foarte dezirabil. Puține medicamente prototipice au fost disecate la fel de avid în mintea cercetătorilor precum atropina în încercările de a-și modifica structura pentru a separa numeroasele activități utile (adică, antispastice, antisecretorii, midriatice și cicloplegice). Majoritatea cercetărilor timpurii au fost efectuate în epoca pre- și post-Al Doilea Război Mondial înainte ca subtipurile de receptori muscarinici să fie cunoscute.

Eforturile de sinteză au început cu abateri destul de minore de la molecula de atropină, dar o revizuire a medicamentelor utilizate în mod obișnuit astăzi indică o îndepărtare marcată de aminoalcoolii tropani și reziduurile de acid tropic. Examinarea structurilor antispasticelor arată că porțiunea acidă a fost proiectată pentru a furniza o parte hidrofobă mare, mai degrabă decât cerințele stereospecifice de acid (*S*)-tropic în (-)-hiosciamină, care a fost odată considerată importantă. Una dintre evoluțiile majore în domeniul esterilor de aminoalcool a fost introducerea cu succes a derivaților de amoniu cuaternar, spre deosebire de esterii de tip amină terțiară sintetizați inițial. Deși unii esteri eficienți de amine terțiare sunt utilizați astăzi, cuaternarii, ca grup, reprezintă tipul mai popular și par a fi puțin mai puternici decât omologii lor de amine terțiare.

Formula însoțitoare arată porțiunea moleculei de atropină (închisă în linia punctată curbă) despre care se crede că este responsabilă pentru activitatea sa majoră. Aceasta este uneori numită grupa spasmoforică și se compară cu grupul anesteziofor obținut prin disecția similară a moleculei de cocaină. Validitatea acestei concluzii a fost susținută pe deplin de mulți compuși activi care au doar un simplu reziduu dietilaminoetil care înlocuiește porțiunea de tropină.

Clorhidrat de ciclopentolat

Porțiunea de aminoalcool a eucatropinei poate fi considerată o simplificare a moleculei de atropină. În eucatropină, tropina biciclică a fost înlocuită cu un aminoalcool monociclic, iar acidul mandelic înlocuiește acidul tropic (vezi sub „Produse”).

Deși simplificarea porțiunii de aminoalcool a prototipului de atropină a fost un principiu călăuzitor în majoritatea cercetărilor, multe dintre anticolinergicele utilizate acum includ încă o porțiune de aminoalcool ciclic. Anticolinergicele estere aminoalcoolice sunt utilizate

în principal ca antispastice sau midriatice, iar compuşii colinolitici clasificaţi ca aminoalcool sau analogi aminoalcool eter ai atropinei sunt, cu câteva excepţii, utilizaţi ca medicamente antiparkinsoniene.

O altă caracteristică importantă în multe dintre anticolinergicele sintetice utilizate ca antispastice este aceea că acestea conţin un azot cuaternar, probabil pentru a spori activitatea. Compusul cuaternar sintetic iniţial bromura de metantelină a servit ca un precursor pentru mulţi alţii. Aceşti compuşi combină activitatea anticolinergică de tip antimuscarinic cu o anumită blocare ganglionară pentru a întări blocarea parasimpatică. Formarea unui fragment de amoniu cuaternar introduce totuşi posibilitatea blocării sinapselor voluntare (activitate curariformă); acest lucru poate deveni evident cu doze suficient de mari.

Produse

Compuşii antimuscarinici utilizaţi acum sunt descrişi în monografiile următoare.

Bromură de Clidiniu, USP. Bromura de clidiniu, benzilat de bromură de 3-hidroxi-1-metilquinuclidiniu (Quarzan), este o pulbere cristalină albă sau aproape albă, aproape inodoră, care este optic inactivă. Este solubil în apă şi alcool, dar foarte puţin solubil în eter şi benzen.

Acest agent anticolinergic este comercializat singur şi în combinaţie cu tranchilizant minor clordiazepoxid (Librium) într-un produs cunoscut sub numele de Librax. Motivul combinaţiei pentru tratamentul tulburărilor gastrointestinale este utilizarea unui agent de reducere a anxietăţii împreună cu un agent anticolinergic, bazat pe contribuţia recunoscută a anxietăţii la dezvoltarea stării bolnave. Este recomandat pentru ulcer peptic, hiperclorhidrie, colon ulcerativ sau spastic, stări de anxietate cu manifestări gastro-intestinale, stomac nervos, colon iritabil sau spastic şi altele. Bromura de clidiniu este contraindicată în glaucom şi alte afecţiuni care pot fi agravate de acţiunea parasimpatolitică, precum hipertrofia de prostată la bărbaţii în vârstă, care ar putea duce la retenţie urinară.

Clorhidrat de ciclopentolat, USP. Clorhidratul de ciclopentolat, clorhidratul de 2-dimetilaminoetil 1-hidroxi-«-fenil-ciclopentaneacetat (Cyclogyl), este un solid cristalin, alb, inodor, care este foarte solubil în apă, uşor solubil în alcool şi doar uşor solubil în eter. O soluţie de 1% are un pH de 5,0 până la 5,4.

HCI

Clorhidrat de eucatropină

Se foloseste doar pentru efectele sale asupra ochiului, unde actioneaza ca un parasimpatolitic. Când este plasat în ochi, produce rapid cicloplegie şi midriază. Domeniul său principal de utilitate este în studiile de refracţie. Clorhidratul de ciclopentolat poate fi utilizat, totuşi, ca midriatic în tratamentul iritei, iridociclitei, keratitei şi coroiditei. Deşi nu pare să afecteze în mod semnificativ tensiunea intraoculară, cel mai bine este să fii foarte precaut cu pacienţii cu presiune intraoculară mare şi cu pacienţii vârstnici cu posibile modificări glaucomatoase nerecunoscute.

Clorhidratul de ciclopentolat are jumătate din activitatea antispastică a atropinei şi nu este iritant atunci când este instilat în mod repetat în ochi. Dacă nu este neutralizat după studiile de refracţie, efectul său se disipează în 24 de ore. Neutralizarea cu câteva picături de soluţie de nitrat de pilocarpină, 1% până la 2%, duce adesea la recuperarea completă în 6 ore. Este furnizat ca soluţie oftalmică gata preparată în concentraţii de 0,5% sau 2%.

Clorhidrat de diciclomină, USP. Diciclomină hy

clorhidrat de 2-(dietilamino)etil biciclohexil-1-carboxil-

Capitolul 17 W Medicamente colinergice şi agenţi înrudiţi 589 clorhidratul (Bentyl), are o anumită selectivitate pentru subtipul receptorului muscarinic. Se leagă mai ferm de receptorii Mi şi M3 decât de receptorii M2 şi M4.76

Glicopirolat

Clorhidratul de diciclomină are o optime din activitatea neurotropă a atropinei şi aproximativ de două ori activitatea musculotropă a papaverinei. Acest preparat, introdus pentru prima dată în 1950, a redus la minimum efectele adverse asociate cu compuşii de tip atropină. Este utilizat pentru efectul său spasmolitic asupra diferitelor spasme ale muşchilor netezi, în special cele asociate cu tractul gastro-intestinal. De asemenea, este util în dismenoree, pilorospasm şi disfuncţie biliară.

Clorhidrat de eucatropină, USP. Clorhidratul de eucatropină, clorhidratul de euftalmină sau clorhidratul de 1,2,2,6-tetram-etil-4-piperidil mandelat posedă porţiunea aminoalcool caracteristică unuia dintre anestezicele locale timpurii (de exemplu, jB-eucaina), dar diferă în porţiunea acidă a esterului prin faptul că este un benndelat. Sarea este o pulbere granulară, inodoră, albă, care oferă soluţii neutre pentru turnesol. Este foarte solubil în apă, liber solubil în alcool şi cloroform, dar aproape insolubil în eter.

Bromură de mepenzolat

Acţiunea clorhidratului de eucatropină este strâns paralelă cu cea a atropinei, deşi este mult mai puţin puternică decât cea din urmă. Se utilizează local în doză de 0,1 ml ca midriatic în soluţie 2% sau sub formă de tablete mici. Utilizarea concentraţiilor de la 5% la 10% nu este, totuşi, neobişnuită. Dilatarea, cu o mică afectare a acomodarii, are loc în aproximativ 30 de minute, iar ochiul revine la normal în 2 până la 3 ore.

Glicopirolat, USP. Glicopirolat, 3-hidroxi-1,

Bromura de dimetilpirolidiniu «-ciclopentilmandelatul (Robinul), apare sub formă de pulbere albă, cristalină, care este solubilă în apă sau alcool dar practic insolubilă în cloroform sau eter.

Glicopirolatul este un anticolinergic tipic şi posedă, la doze adecvate, efecte asemănătoare atropinei caracteristice acestei clase de medicamente. Are un efect spasmolitic asupra musculaturii tractului gastrointestinal, precum şi a tractului genito-urinar. Diminueaza secretiile gastrice si pancreatice si cantitatea de transpiratie si saliva. Efectele sale secundare sunt, de asemenea, de obicei asemănătoare atropinei (adică, uscăciunea gurii, retenţia urinară, vedere înceţoşată, constipaţie). Glicopirolatul este un antagonist mai puternic pe receptorii M1 decât pe receptorii M2 şi M3. Afinitatea scăzută a receptorilor M2 poate explica, în parte, incidenţa scăzută a tahicardiei în timpul utilizării acestui medicament ca antispastic.77 Datorită caracterului său cuaternar de amoniu, glicopirolatul cauzează rareori tulburări ale SNC, deşi în doze suficient de mari, poate provoca blocarea joncţiunii ganglionare şi mioneurale.

Medicamentul este utilizat ca adjuvant în gestionarea ulcerului peptic şi a altor afecţiuni gastrointestinale asociate cu hiperaciditate, hipermotilitate şi spasm. Ca şi alte anticolinergice, utilizarea sa nu exclude restricţiile alimentare sau utilizarea de antiacide şi sedative, dacă acestea sunt indicate.

Bromură de mepenzolat. Bromura de mepenzolat, benzilat de bromură de 3-hidroxi-1,1-dimetilpiperidiniu (Cantil), are o activitate de aproximativ jumătate din cea a atropinei în reducerea spasmelor induse de ACh ale ileonului de cobai. Se spune că acţiunea selectivă asupra hipermotilităţii colonului ameliorează durerea, crampele şi balonarea şi ajută la reducerea diareei.

Clorhidrat de oxifenciclimină

Bromură de metantelină, USP. Bromura de metantelină, bromură de dietil(2-hidroxietil)metilamoniu xanten-9-carboxilat (bromură de banthine), este o sare

cristalină albă, uşor higroscopică, care este solubilă în apă pentru a produce soluţii cu un pH de aproximativ 5. Soluţiile apoase nu sunt stabile şi se hidrolizează în câteva zile. Forma de bromură este de preferat clorurii foarte higroscopice.

Acest medicament, introdus în 1950, este un agent anticolinergic puternic şi acţionează asupra receptorilor colinergici nicotinici ai sistemelor simpatic şi parasimpatic, precum şi la joncţiunea mioneurală a fibrelor colinergice postganglionare. Ca şi alte medicamente cu amoniu cuaternar, bromura de metantelină este absorbită incomplet din tractul gastro-intestinal.

Printre afecţiunile pentru care este indicată bromura de metantelină se numără gastrita, hipermotilitatea intestinală, iritabilitatea vezicii urinare, spasmul colinergic, pancreatita, hiperhidroza şi ulcerul peptic, toate acestea fiind manifestări ale parasimpatotoniei.

Reacţiile secundare sunt asemănătoare atropinei (midriază, cicloplegie, uscăciunea gurii). Medicamentul este contraindicat în glaucom. Dozele toxice pot produce o acţiune asemănătoare curarului, fapt deloc surprinzător atunci când se consideră că ACh este factorul mediator pentru transmiterea neuronală la joncţiunea mioneurală somatică. Acest efect secundar poate fi contracarat cu metilsulfat de neostigmină.

Clorhidrat de oxifenciclimină. Clorhidratul de oxifenciclimină, 1,4,5,6-tetrahidro-1 - metil-2-pirimidinil) metil «-fenilciclohexanglicolat monoclorhidrat (Daricon, Vistrax), a fost introdus în 1958 şi promovat ca agent anticolinergic-antisecretor periferic, cu activitate de blocare sau deloc ganglionică mică sau deloc ganglionică. Aceste activităţi sunt probabil absente din cauza caracterului terţiar al moleculei. Această activitate este în contrast cu cea a compuşilor care cuplează acţiunea antimuscarinică cu acţiunea de blocare ganglionară. Caracterul terţiar al azotului favorizează absorbţia intestinală a moleculei. Poate cea mai semnificativă activitate a acestui compus este capacitatea sa marcată de a reduce atât volumul, cât şi conţinutul de acid al sucurilor gastrice, o acţiune de dorit, având în vedere ipotezele mai recente referitoare la terapia ulcerului peptic. O altă caracteristică importantă a acestui compus este toxicitatea sa scăzută în comparaţie cu multe dintre celelalte anticolinergice disponibile. Clorhidratul de oxifenciclimină este hidrolizat în prezenţa umidităţii şi căldurii excesive. Se absoarbe din tractul gastro-intestinal si are o durata de actiune de pana la 12 ore.

Clorhidratul de oxifenciclimină este recomandat pentru utilizare în ulcerul peptic, pilorospasm şi sindromul intestinal funcţional. Este contraindicat, la fel ca şi alte anticolinergice, la pacienţii cu hipertrofie de prostată şi glaucom.

Bromură de propantelină, USP. bromură de propantelină,

bromura de hidroxi-etil)diizopropilmetilamoniu, xanten-9-carboxilatul (Pro-Banthine), este preparat într-un mod exact analog cu cel utilizat pentru bromura de metantelină. Este o substanţă albă, solubilă în apă, cristalină, cu proprietăţi destul de asemănătoare cu cele ale

bromurii de metantelină. Diferența sa principală față de bromura de metantelină constă în potența sa, care a fost estimată în mod diferit a fi de 2 până la 5 ori mai mare.

Capitolul 17# Medicamente colinergice şi agenți înrudiți 591 profilului metabolic, în mare parte rezultat al caracteristicilor sale foarte solubile în apă.79

Succinat de solifenacin. Sucinatul de solifenacin (Vesicare), (+)-(1S, 3'R)-quinuclidin-3'-il 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-2-carboxilat, este un antagonist competitiv pentru subtipurile de receptori M1, M2 şi M3. Una dintre problemele legate de utilizarea unor astfel de antagonişti este selectivitatea vezicii urinare față de alte țesuturi, cum ar fi glandele salivare. Se raportează că selectivitatea solifenacinei pentru receptorii muscarinici vezici față de receptorii salivari este superioară efectelor observate cu oxibutinina.80

Oxibutinina. Oxibutinina, 4-dietilaminobut-2-inil2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenil-etanoat, (Oxytrol) a fost unul dintre primii agenți special dezvoltați pentru a exploata efectele pe care agenții de blocare colinergică le au asupra vezicii urinare. Prin blocarea competitivă a receptorilor muscarinici, are efecte spasmolitice directe asupra mușchilor netezi ai vezicii urinare. Această reducere a tonusului mușchilor netezi permite stocarea unor volume mai mari de urină în vezică, ceea ce duce la mai puține incontinență urinară, urgență și frecvență. Oxibutinina acționează ca un antagonist competitiv asupra subtipurilor de receptori M1, M2 și M3.78

Clorura de trospium. Clorura de trosoiu, clorura de 3a-benziloiloxinortropan-8-spiro-1'-pirolidiniu (Sanctura) a fost disponibilă în Europa timp de aproape 20 de ani înainte de a obține aprobarea în Statele Unite în mai 2004. La fel ca oxibutinina, este şi ea un antagonist competitiv pentru receptorii muscarinici şi este folosit pentru a gestiona supraactivitatea receptorilor muscarinici. Amina cuaternară reduce probabilitatea ca acest agent să traverseze bariera hemato-encefalică. În plus, are un limitat

Eteri de aminoalcool

Eteri de aminoalcool introduşi până acum au fost utilizați ca medicamente antiparkinsoniene mai degrabă decât ca anticolinergici convenționali (adică, ca spasmolitice sau midriatice). În general, ele pot fi considerate strâns legate de antihistaminice şi, într-

adevăr, posedă proprietăţi antihistaminice substanţiale. La rândul lor, antihistaminicele posedă activitate anticolinergică şi au fost utilizate ca agenţi antiparkinsonieni. Comparaţia clorfenoxaminei şi orfenadrinei cu difenhidramina antihistaminica ilustrează asemănarea strânsă a structurii. Utilizarea difenhidraminei în parkinsonism a fost citată anterior. Benztropina poate fi, de asemenea, considerată o rudă structurală a difenhidraminei, deşi porţiunea de aminoalcool este tropină şi, prin urmare, este mai îndepărtată decât clorfenoxamina şi orfenadrina. În structura benztropinei, un lanţ cu trei atomi de carbon intervine între funcţiile de azot şi oxigen, în timp ce celelalte evidenţiază un lanţ cu doi atomi de carbon. Cu toate acestea, structura inelului rigid orientează posibil funcţiile de azot şi oxigen în distanţa interprotetică a lanţului cu doi atomi de carbon mai mult decât este aparent la prima vedere. Acest lucru, combinat cu flexibilitatea

al lanţului aliciclic, ar ajuta la minimizarea discrepanţei distanţei.

Clorura de tridhexetil

Mesilat de benztropină, USP. Mesilatul de benztropină, 3a-(difenilmetoxi)-1aH,5aH-tropan metansulfonat (Cogentin), are proprietăţi anticolinergice, antihistaminice şi anestezice locale. Efectul său anticolinergic îl face aplicabil ca agent antiparkinsonian. Este un anticolinergic la fel de puternic ca atropina şi are unele dintre efectele secundare ale acestui medicament, cum ar fi midriaza şi uscăciunea gurii. Este important, totuşi, că nu produce stimulare centrală, ci exercită în schimb efectul sedativ caracteristic al antihistaminicelor.

Tremorul şi rigiditatea caracteristice parkinsonismului sunt atenuate de mesilatul de benztropină şi este deosebit de valoros pentru acei pacienţi care nu pot tolera excitaţia centrală (de exemplu, pacienţii în vârstă). De asemenea, poate avea un efect util în reducerea la minimum a salivarii, a sialoreei, a faciesului ca o mască, a crizelor oculogirice şi a crampelor musculare.

Cu acest medicament se observă precauţia obişnuită cu orice anticolinergic în glaucom şi hipertrofie de prostată.

Citrat de orfenadrina. Citratul de orfenadrin, citratul de N,N-dimetil-2-(o-metil-a-fenilbenziloxi)etilamină (1:1) (Norflex), introdus în 1957, este strâns legat de difenhidramină din punct de vedere structural, dar are activitate antihistamică mult mai scăzută şi acţiune anticolinergică mult mai mare. De asemenea, îi lipsesc efectele sedative caracteristice difenhidraminei. Testele farmacologice indică faptul că nu este în primul rând un anticolinergic cu acţiune periferică, deoarece are doar efecte slabe asupra muşchilor netezi, asupra ochiului şi asupra glandelor secretoare. Reduce spasmul muscular voluntar, totuşi, printr-o acţiune inhibitorie centrală asupra zonelor motorii cerebrale, un efect central similar cu cel al atropinei.

Acest medicament este utilizat pentru tratamentul simptomatic al bolii Parkinson. Ameliorează rigiditatea mai bine decât tremurul şi, în anumite cazuri, o poate accentua pe aceasta din urmă. Medicamentul combate lentul psihic, akinezia, dinamica şi lipsa de mobilitate, dar acest efect pare să se diminueze destul de rapid odată cu utilizarea prelungită. Cel mai bine este utilizat ca adjuvant la alţi agenţi, cum ar fi benztropina, prociclidina, cicrimina şi trihexifenidil, în tratamentul agitanilor paralizi. Citratul de orfenadrina este, de asemenea, utilizat ca adjuvant la odihnă, fizioterapie şi alte măsuri pentru ameliorarea durerii spasmului muscular local (de exemplu, crampe nocturne ale picioarelor).

Medicamentul are o incidenţă scăzută a efectelor secundare obişnuite pentru acest grup, şi anume uscăciunea gurii, greaţă şi excitare uşoară.

Aminoalcooli

Dezvoltarea aminoalcoolilor ca parasimpatolitici a avut loc în anii 1940. Curând s-a stabilit, însă, că aceste antispastice au fost la fel de eficiente în parkinsonism.

Câteva dintre medicamentele din această clasă de agenţi antimuscarinici posedă grupări voluminoase în vecinătatea grupărilor funcţionale hidroxil şi amino ciclice. Aceşti compuşi sunt similari cu compuşii anticolinergici aminoester clasici derivaţi din atropină. Prezenţa grupului alcool pare să înlocuiască în mod adecvat ca grupare protetică funcţia carboxil în crearea unui agent de blocare parasimpatic eficient. Gruparea aminoester, în sine, nu este un adjuvant necesar al activităţii colinolitice, cu condiţia ca alte grupări polare, cum ar fi hidroxil, să poată înlocui funcţia carboxil ca o grupare protetică. O altă caracteristică structurală comună tuturor anticolinergicelor aminoalcoolice este aranjamentul y-aminopropanol, cu trei atomi de carbon intervin între funcţiile hidroxil şi amino. Toţi aminoalcoolii utilizaţi pentru agitatorii de paralizie sunt amine terţiare. Deoarece locul de acţiune dorit este central, formarea unui fragment de amoniu cuaternar distruge proprietăţile antiparkinsoniene. Aceşti aminoalcooli au fost totuşi cuaternizaţi pentru a spori activitatea anticolinergică pentru a produce un compus antispastic şi antisecretor, cum ar fi clorura de tridihexetil.

Biperiden, USP. Biperidenul, a-5-norbornen-2-il-a-fenil-1-piperidinpropanol (Akineton), introdus în 1959, are o acţiune anticolinergică viscerală relativ slabă, dar o puternică acţiune nicotinolitică, în ceea ce priveşte capacitatea de a bloca convulsiile induse de nicotină. Prin urmare, acţiunea sa neurotropă este destul de scăzută asupra musculaturii intestinale şi a vaselor de sânge. Are o acţiune musculotropă relativ puternică, care este aproximativ egală cu cea a papaverinei, în comparaţie cu majoritatea medicamentelor anticolinergice sintetice. Acţiunea sa asupra ochiului, deşi midriatică, este mult mai mică decât cea a atropinei. Aceste efecte anticolinergice slabe

se adaugă la utilitatea sa în sindromul Parkinson, reducând la minimum efectele secundare.

Medicamentul este utilizat în toate tipurile de boală Parkinson (postencefalitică, idiopatică, arteriosclerotică) şi ajută la eliminarea akineziei, rigidităţii şi tremorului. Este, de asemenea, utilizat în tulburările extrapiramidale induse de medicamente pentru a elimina simptomele şi a permite utilizarea continuă a tranchilizantelor. Biperidenul este, de asemenea, valoros în tulburările spastice care nu sunt legate de parkinsonism, cum ar fi scleroza multiplă, leziunile măduvei spinării şi paralizia cerebrală. Este contraindicat în toate formele de epilepsie.

Clorhidrat de biperiden, USP. Clorhidratul de biperiden, clorhidratul de a-5-norbornen-2-il-a-fenil-1-piperidinpropanol (clorhidrat de Akineton), este o pulbere albă, optic inactivă, cristalină, inodoră, care este uşor solubilă în apă, eter, alcool şi cloroform şi puţin solubilă în methanol.

Clorhidratul de biperiden are toate acţiunile descrise pentru biperiden. Clorhidratul este utilizat pentru tablete, deoarece este mai potrivit pentru această formă de dozare decât sarea lactat. Ca şi în cazul bazei libere şi al sării lactat, pot apărea xerostomie (uscăciunea gurii) şi vedere înceţoşată.

Clorhidrat de prociclidină, USP. Clorhidratul de prociclidină, clorhidratul de a-ciclohexil-a-fenil-1-pirolidinpropanol (Kemadrin), a fost introdus în 1956. Deşi este un anticolinergic periferic eficient şi, într-adevăr, a fost utilizat pentru efecte periferice asemănătoare metocloridei sale (adică, triciclamolul, utilitatea sa clinică a clorurii sale voluntare) spasticitatea prin acţiunea sa centrală. Prin urmare, a fost utilizat cu succes în tratamentul sindromului Parkinson. Se spune că este la fel de eficient ca şi trihexifenidil şi este utilizat pentru a reduce rigiditatea musculară în tipurile de boală postencefalitică, arteriosclerotică şi idiopatică. Efectul său asupra tremorului nu este previzibil şi probabil ar trebui completat prin combinaţie cu alte medicamente similare.

Deşi acest medicament, introdus în 1958, are activitate de blocare a ganglionilor, predomină activitatea sa periferică asemănătoare atropinei; prin urmare, aplicarea sa terapeutică s-a bazat pe această din urmă activitate. Posedă activităţile antispastice şi antisecretorii caracteristice acestui grup, dar datorită caracterului său cuaternar, nu are valoare în ameliorarea sindromului Parkinson.

Medicamentul este util pentru terapia adjuvantă într-o mare varietate de boli gastrointestinale, cum ar fi ulcerul peptic, hiperaciditatea gastrică şi hipermotilitatea şi stările spastice, cum ar fi colonul spastic, diareea funcţională, pilorospasmul şi alte afecţiuni asociate. Deoarece acţiunea sa este predominant antisecretorie, este mai eficientă în hipersecreţia gastrică decât în hipermotilitate şi spasm. Cel mai bine se administrează intravenos pentru aceste din urmă afecţiuni.

Efectele secundare constatate de obicei cu terapia anticolinergică eficientă apar cu utilizarea acestui medicament. Acestea sunt uscăciunea gurii, midriaza şi altele. Ca şi în cazul altor anticolinergice, trebuie avută grijă la administrarea medicamentului la pacienţii cu afecţiuni glaucomatoase, decompensare cardiacă şi insuficienţă coronariană. Este contraindicat la pacienţii cu obstrucţie la nivelul colului vezical, hipertrofie de prostată, ulcer gastric şi duodenal stenosant sau obstrucţie pilorică sau duodenală.

Clorhidrat de trihexifenidil, USP. Clorhidratul de trihexifenidil, clorhidratul de a-ciclohexil-a-fenil-1-piperidinpropanol (Artane, Tremin, Pipanol), introdus în 1949, este aproximativ la jumătate mai activ decât atropina ca antispastic, dar se pretinde că are efecte secundare mai uşoare, cum ar fi midriaza, uscarea secreţiilor şi uscarea secreţiilor. Are o marja buna de siguranta, desi este la fel de toxic ca atropina. Şi-a găsit un loc în tratamentul parkinsonismului şi se pretinde că oferă o anumită măsură de alinare a depresiei mentale asociate adesea cu această afecţiune. Cu toate acestea, prezintă unele dintre efectele secundare tipice preparatului de tip parasimpatolitic, deşi ajustarea cu atenţie a dozei le poate elimina adesea.

tolterodină. Tolterodina (Detrol), 2-[3-[bis(1-metil-etil)amino]-1-fenil-propil]-4-metil-fenol, este un agent antimuscarinici care acţionează asupra receptorilor de subtipul muscarinici M2 şi M3. Prin blocarea competitivă a receptorilor muscarinici rezultă o reducere a tonusului muşchilor netezi, permiţând stocarea unui volum mai mare de urină în vezică. Acest lucru are ca rezultat mai puţine incontinenţă urinară, urgenţă şi frecvenţă.81

Clorhidrat de papaverină

Aminoamide

Din punct de vedere structural, tipul aminoamidic de anticolinergic reprezintă acelaşi tip de moleculă ca şi gruparea aminoalcool, cu excepţia importantă că gruparea amidă polară înlocuieşte gruparea hidroxil polară corespunzătoare. Aminoamidele păstrează aceleaşi caracteristici structurale voluminoase găsite la un capăt al moleculei sau la celălalt în toate anticolinergicele active. Iodura de izopropamidă este singurul medicament din această clasă utilizat în prezent.

O altă structură de tip amidă este cea a tropicamidei, cunoscută anterior ca bis-tropamidă, un compus cu unele dintre caracteristicile atropinei.

Iodură de izopropamidă, USP. Iodura de izopropamidă, iodura de 3-carbamoil-3,3-difenilpropil)diizopropilmetilamoniu (Darbid), apare sub formă de pulbere cristalină amară, de culoare albă până la galben pal, care este doar puțin solubilă în apă, dar liber solubilă în cloroform și alcool.

Nicotină

Acest medicament, introdus în 1957, este un anticolinergic puternic, producând efecte periferice asemănătoare atropinei. Chiar și cu natura sa cuaternară, nu provoacă blocaj simpatic la nivel ganglionar decât la doze mari. Principala sa caracteristică distinctivă este durata lungă de acțiune. O singură doză poate oferi efecte antispastice și antisecretorii până la 12 ore.

Este utilizat ca terapie adjuvantă în tratamentul ulcerului peptic și a altor afecțiuni ale tractului gastrointestinal asociate cu hipermotilitate și hiperaciditate. Are efectele secundare uzuale ale anticolinergicelor (uscăciunea gurii, midriaza, urinarea dificilă) și este contraindicată în glaucom, hipertrofie de prostată etc.

Tropicamidă, USP. Tropicamida, N-etil-2-fenil-N-(4-piridilmetil)hidracrilamida (Mydriacyl), este un anticolinergic eficient pentru uz oftalmic atunci când midriaza este produsă prin relaxarea mușchiului sfincterian al irisului, permițând inervația adrenergică a mușchiului radial pentru dilatarea pupilei. Efectul său maxim este atins în aproximativ 20 până la 25 de minute și durează aproximativ 20 de minute, cu recuperarea completă în aproximativ 6 ore. Acțiunea sa este mai rapidă la debut și dispare mai rapid decât cea a majorității celorlalți midriatici. Pentru a obține midriaza, poate fi utilizată o concentrație de 0,5% sau 1,0%, deși cicloplegia se realizează numai cu soluția mai puternică. Utilizările sale sunt aproape identice cu cele descrise mai sus pentru midriatice în general, dar opiniile diferă dacă medicamentul este la fel de eficient ca homatropina, de exemplu, în atingerea cicloplegiei. Pentru utilizarea midriatică, totuși, în examinarea fundului de ochi și tratamentul iritei acute, iridociclitei și keratitei, este destul de adecvată; și datorită duratei mai scurte de acțiune, este mai puțin predispusă la inițierea unei creșteri a presiunii intraoculare decât medicamentele mai puternice și de durată mai lungă. Ca și în cazul altor midriatice, totuși, dilatarea pupilei poate duce la creșterea presiunii intraoculare. Ca și alte midriatice, este contraindicat la pacienții cu glaucom, cunoscut sau suspectat, și nu trebuie utilizat în prezența unei camere anterioare puțin adânci. Până în prezent, nu au fost observate reacții alergice sau leziuni oculare cu acest medicament. Capacitatea de a clona diferitele subtipuri de receptori muscarinici a permis observarea că tropicamida are o selectivitate modestă pentru receptorul M4.82

+N (CH3)3 n = 5 sau 6, activ ca blocanți ganglionari

| (activitate curariformă slabă)

(CH2)n 2Br-

| n = 9 până la 12, blocante ganglionare slabe

+N (CH3)3 (activitate curariformă puternică)

Bromhidrat de darifenacină. Darfenacina (Enablex), (s)-2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etil]-3-pirolidinil}-2,2-difen-ilacetamidă, este un agent antimuscarinic care are selectivitate pentru receptorul de subtip muscarinic M3. Prin blocarea competitivă a receptorilor muscarinici rezultă o reducere a tonusului mușchilor netezi, permițând stocarea unui volum mai mare de urină în vezică. Acest lucru duce la mai puține incontinență urinară, urgență și frecvență. Este o pulbere cristalină de culoare albă până la aproape albă, cu o greutate moleculară de 507,5. Darifenacina este metabolizată de izoenzimele CYP2D6 și CYP3A4, căile metabolice primare fiind monohidroxilarea inelului dihidrobenzofuran, deschiderea inelului dihidrobenzofuran și ^-dealchilarea azotului pirolidin.83

Diverse

O modificare structurală ulterioară a agenților antimuscarinici clasici poate fi găsită în medicamentele descrise în continuare. Fiecare dintre ele are grupul voluminos tipic caracteristic moleculei anticolinergice obișnuite. O modificare este reprezentată de fragmentul difenilmetilen (de exemplu, difemanil); un al doilea, de către o fenotiazină (de exemplu, etopropazină); și un al treilea, printr-o structură tioxantenică (de exemplu, metixen).

Metilsulfat de difemanil, USP. Metilsulfatul de difemanil, metilsulfatul de 4-(difenilmetilen)-1,1-dimetilpiperidiniu (Prantal) sau metilsulfatul de difemanil este un agent de blocare colinergic puternic. În intervalul obișnuit de dozare, acționează ca un parasimpatolitic eficient prin blocarea impulsurilor nervoase la nivelul ganglionilor parasimpatici, dar nu invocă un blocaj ganglionar simpatic. Se pretinde că este foarte specific în acțiunea sa asupra acelor inervații care activează secreția gastrică și motilitatea GI. Deși acest medicament poate produce reacții adverse asemănătoare atropinei, acestea apar rar la dozele recomandate. Natura foarte specifică a acțiunii sale asupra funcțiilor gastrice face ca medicamentul să fie util în tratamentul ulcerului peptic, iar lipsa sa de efecte asemănătoare atropinei face ca utilizarea sa să fie mult mai puțin supărătoare decât alte medicamente antispastice. Pe lângă acțiunea sa de scădere a hipermotilității gastrice, metilsulfatul de difemanil este valoros în hiperhidroză în doze mici (50 mg de două ori pe zi) sau local. Medicamentul nu este

bine absorbit din tractul gastro-intestinal, în special în prezența alimentelor, și trebuie administrat între mese. Sarea de metilsulfat a fost aleasă ca fiind cea mai bună, deoarece clorura este higroscopică, iar ionii de bromură și iodură au prezentat manifestări toxice în uz clinic.

Clorhidrat de etopropazină, USP. Clorhidratul de etopropazină, monoclorhidratul de 10-[2-(dietilamino)propil]fenotiazină (Parsidol), introdus în terapie în 1954, are activitate antimuscarinică și este util în special în tratamentul simptomatic al parkinsonismului. În această calitate, are valoare în controlul rigidității și are, de asemenea, un efect favorabil asupra tremorului, sialoreei și crizelor oculogirice. Este adesea utilizat împreună cu alte medicamente antiparkinsoniane pentru activitate complementară.

Efectele secundare sunt frecvente cu acest medicament, dar de obicei nu sunt severe. Somnolența și ameţelile sunt cele mai frecvente efecte secundare la doze obișnuite și, pe măsură ce doza crește, devin evidente xerostomia, midriaza și altele. Este contraindicat în afecțiuni precum glaucomul datorită efectului său midriatic.

Clorhidrat de papaverină, USP. Clorhidratul de papaverină, clorhidratul de 6,7-dimetoxi-1-veratrilisochinolină, a fost izolat de Merck în 1848 din opiu, în care se găsește în proporție de aproximativ 1%. Deși originea sa naturală este strâns legată de morfina, acțiunile farmacologice ale clorhidratului de papaverină sunt diferite de cele ale morfinei. Efectul său principal este ca un spasmolitic asupra mușchilor netezi, acționând ca un relaxant direct, nespecific asupra mușchilor vasculari, cardiaci și a altor mușchi netezi. Datorită acțiunii sale antispastice largi asupra receptorilor muscarinici ACh, este adesea numit un antagonist nespecific. Clorhidratul de papaverină a fost utilizat în tratamentul tulburărilor vasculare periferice, dar utilizarea sa este limitată de lipsa de potență.

Clorhidratul de papaverină interferează cu mecanismul de contracţie musculară prin inhibarea fosfodiesterazelor nucleotidice ciclice din celulele musculare netede responsabile de transformarea cAMP și a guanozin monofosfatului ciclic (cGMP) în 5'-AMP și, respectiv, 5'-GMP. Nivelurile crescute de cAMP și cGMP sunt asociate cu

relaxarea musculară prin fosforilarea lor a miozin-kinazei lanțului ușor.

O AGENȚI DE BLOCARE GANGLIONICĂ

Ganglionii autonomi au fost subiectul de interes de mulți ani în studiul interacțiunilor dintre medicamente și țesuturile nervoase. Prima relatare importantă84 a fost oferită de Langley și a descris acțiunile de stimulare și blocare ale nicotinei asupra ganglionilor simpatici. S-a

descoperit că cantități mici de nicotină au stimulat ganglionii și apoi au produs o blocare a transmiterii ganglionare din cauza depolarizării persistente. Din aceste experimente, Langley a reușit să contureze modelul general de inervație a organelor de către sistemul nervos autonom. Ganglionii parasimpatici sunt de obicei localizați în apropierea organului pe care îl inervează și au fibre preganglionare care provin din regiunile cervicale și toracice ale măduvei spinării. Ganglionii simpatici sunt formați din 22 de perechi care se află de fiecare parte a coloanei vertebrale pentru a forma lanțuri laterale. Acești ganglioni sunt legați atât între ele prin trunchiuri nervoase, cât și cu regiunile lombare sau sacrale ale măduvei spinării.

Folosind ganglionul cervical simpatic ca model a arătat că transmiterea în ganglionul autonom este mai complexă decât se credea anterior. În mod tradițional, stimularea ganglionilor autonomi de către ACh a fost considerată a fi acțiunea nicotină a neurotransmițătorului. Acum se înțelege că stimularea cu ACh produce un răspuns trifazic în ganglionii simpatici. Transmiterea impulsului prin ganglion are loc atunci când ACh este eliberat din fibrele preganglionare și activează receptorii nicotinici N2 ai membranei neuronale. Acest lucru declanșează o creștere a conductanțelor de sodiu și potasiu ale unei membrane subsinaptice, rezultând un potențial postsinaptic excitator inițial (EPSP) cu o latență de 1 ms, urmat de un potențial postsinaptic inhibitor (IPSP) cu o latență de 35 ms și, în cele din urmă, o EPSP care se generează lent cu o latență de câteva sute de milisecunde. ACh eliberat de fibrele preganglionare activează, de asemenea, receptorii muscarinici M1 ai ganglionului și probabil ai celulei fluorescente de mică intensitate (SIF). Acest lucru are ca rezultat apariția unui IPSP lentă și a unei EPSP lentă în neuronii ganglionului.85 EPSP inițial este blocat de agenții convenționali de blocare ganglionare nedepolarizante, cum ar fi hexametoniul, și este considerat principalul

FIBRE COLINERGICE PREGANGLIONICE

Colinergic muscarinic

] ACh blocat de atropină

D0po^'ne/-p/

blocat de a-adrenergic

Antagonişti ai DOPAMINEI

ACh

-1 - blocat de hexometoniu

Nicotinic

NEURON POSTGANGLIONIC

POTENȚIALE

Celula SIF

-1 - blocat de atropină

ACh

Figura 17.19 • Neurotransmisie la nivelul ganglionului cervical simpatic.

calea de transmitere ganglionară.86 EPSP care se generează lent sau tardiv este blocat de atropină dar nu de agenții tradiționali de blocare ganglionară. Acest receptor are proprietăți muscarinice deoarece metacolina determină generarea EPSP tardiv fără a provoca vârful inițial caracteristic ACh. Atropina blochează, de asemenea, EPSP tardiv produs de metacolină. În ganglionii simpatici pot exista mai mult de un tip de receptor muscarinic. Atropina blochează atât receptorii muscarinici cu afinitate mare (M1) cât și cu afinitate scăzută (M2) din ganglion.87 În plus față de căile colinergice, ganglionul simpatic cervical are un neuron care conține o catecolamină.88 Aceste celule neuronale, identificate inițial prin studii histochimice de fluorescență, sunt prezentate acum ca fiind neuronele postglionice mai mici decât SIF. celule. Dopamina a fost identificată ca catecolamină fluorescentă în celulele SIF care sunt comune multor alți ganglioni simpatici. Dopamina mediază aparent o creștere a AMPc, care determină hiperpolarizarea neuronilor postganglionari (Fig. 17.19). Faza IPSP a transmiterii ganglionilor simpatici după administrarea de ACh poate fi blocată atât de atropină, cât și de agenții blocanți adrenergici.85

Dacă în ganglionii parasimpatici apare un tip similar netradițional de transmitere ganglionară, acesta nu a devenit încă evident. Având în vedere diferențele anatomice și fiziologice dintre ganglionii simpatici și parasimpatici, nu ar trebui să fie surprinzător faptul că agenții ganglionari pot prezenta o anumită selectivitate între cele două tipuri de ganglioni. Deși nu avem clasificări de medicamente precum „blocante ganglionare parasimpatice” și „blocante ganglionare simpatice”, constatăm că anumiți ganglioni au un efect predominant asupra anumitor organe și țesuturi și că o blocare nediscriminatorie a ganglionilor autonomi duce la o modificare a efectului sistemului nervos autonom asupra acelui organ (Tabelul 17.7). Niciunul dintre blocanții ganglionari cunoscuți în mod obișnuit nu a fost încă identificat ca blocant selectiv al ganglionilor parasimpatici.

Van Rossum89,90 a trecut în revistă mecanismele transmisiei sinaptice ganglionare, modul de acțiune al stimulentelor ganglionare și modul de acțiune al agenților de blocare ganglionară. Aceștia au fost clasificați ca agenți de blocare în felul următor.

Ganglionar depolarizant

Agenţi de blocare

Agenţii de blocare depolarizante sunt de fapt stimuli ganglionari. Astfel, pentru nicotină, dozele mici dau o acţiune similară cu cea a neuroefectorului natural ACh, o acţiune

TABELUL 17.7 Rezultatele blocantelor ganglionare pe organe

Adaptat după Goth, A.: Medical Pharmacology, ed. a 9-a. St. Louis, CV

Mosby, 1978.

aNeurotransmiţătorul este ACh.

cunoscut sub numele de „efectul nicotinic al ACh". Cantităţi mai mari de nicotină, totuşi, determină un bloc ganglionar caracterizat iniţial prin depolarizare, urmată de un antagonism competitiv tipic. Pentru a conduce impulsurile nervoase, celula trebuie să fie capabilă să efectueze un proces de polarizare şi depolarizare, iar dacă starea depolarizată este menţinută fără repolarizare, evident că nu are loc conducerea. ACh în sine, în concentraţie mare, va produce o autoinhibiţie. Substanţele chimice care provoacă acest tip de bloc ganglionar nu au semnificaţie terapeutică. Clasele de agenţi de blocare ganglionare care sunt descrise sunt utile din punct de vedere terapeutic.

Agenţi de blocare ganglionari competitivi nedepolarizanţi

Compuşii din clasa agenţilor de blocare ganglionari competitivi nedepolarizanţi posedă afinitatea necesară pentru a se ataşa de situsurile receptorilor nicotinici care sunt specifici pentru ACh, dar le lipseşte activitatea intrinsecă necesară transmiterii impulsurilor (adică nu pot efectua depolarizarea celulei). În condiţii experimentale, în prezenţa unei concentraţii fixe de agent de blocare de acest tip, o concentraţie suficient de mare de ACh poate compensa acţiunea de blocare concurând cu succes pentru receptorii specifici. Atunci când o astfel de concentraţie de ACh este administrată unui preparat ganglionar, se pare că activitatea intrinsecă a ACh este la fel de mare ca atunci când nu era prezent niciun antagonist, singura diferenţă fiind în concentraţia mai mare de ACh necesară. Este evident, deci, că astfel de agenţi de blocare sunt „competitivi" cu ACh pentru receptorii specifici implicaţi şi că fie agonistul, fie antagonistul, dacă sunt prezenti în concentraţie suficientă, îl pot înlocui pe celălalt. Medicamentele care se încadrează în această clasă sunt sărurile de tetraetilamoniu, hexametoniul şi trimetafanul. Mecamilamina posedă o componentă competitivă în acţiunea sa, dar este şi necompetitivă, un aşa-numit antagonist dublu.

Agenţi de blocare ganglionari necompetitivi nedepolarizanţi

Agenţii de blocare ganglionari necompetitivi nedepolarizanţi îşi produc efectul nu la nivelul receptorului specific ACh, ci la un moment dat mai departe de-a lungul lanţului de evenimente care este necesar pentru transmiterea impulsului nervos. Când blocul a fost impus, creşterea concentraţiei de ACh nu are efect; astfel, aparent, ACh nu acţionează competitiv cu agentul de blocare la aceiaşi receptori. Teoretic, un blocant pur necompetitiv ar trebui să aibă o afinitate specifică ridicată pentru receptorii necompetitivi din ganglioni şi

o afinitate foarte scăzută pentru alte sinapse colinergice, împreună cu nicio activitate intrinsecă. Mecamilamina, așa cum sa menționat mai sus, are o componentă necompetitivă, dar este și un agent de blocare competitiv.

Primii agenți de blocare ganglionare utilizați în terapie au fost clorura și bromura de tetraetilamoniu. Deși s-ar putea presupune că activitatea curariformă ar fi un factor de descurajare pentru utilizarea lor, activitatea curariformă a compusului tetraetil este mai mică de 1% din cea a compusului de tetrametilamoniu corespunzător. La câțiva ani după introducerea compușilor de tetraetilamoniu, Paton și Zaimis91 au investigat utilitatea sărurilor polimetilenului de bis-trimetilamoniu:

CH2-N+ (CH2CH3)3

Trietiodură de galamină

După cum se arată, descoperirile lor indică faptul că există o distanță critică de aproximativ cinci până la șase atomi de carbon între centrii de oniu pentru o bună acțiune de blocare ganglionară. În mod interesant, compușii pentametilen și hexametilen sunt antidoturi eficiente împotriva efectului curare al compusului decametilen. Bromura de hexametoniu și clorura de hexametoniu au reieșit din această cercetare ca produse utile clinic.

Camforsulfonatul de trimetafan, un compus monosulfoniu, are o oarecare asemănare cu tipurile de amoniu cuaternar, deoarece, de asemenea, este un compus complet ionic. Deși produce o acțiune promptă de blocare a ganglionului la injectarea parenterală, acțiunea sa este scurtă și este utilizată numai pentru hipotensiune arterială controlată în timpul intervenției chirurgicale. Aproape concomitent cu introducerea clorisondaminei (acum eliminată de mult de pe piață), s-a făcut anunțul puternicei acțiuni de blocare ganglionară a mecamilaminei, o amină secundară fără caracter de amoniu cuaternar. După cum era de așteptat, ultimul compus a arătat o absorbție uniformă și previzibilă din tractul gastro-intestinal, precum și o durată mai lungă de acțiune. Acțiunea sa a fost similară cu cea a hexametoniului.

Medicamentele din această clasă au o utilitate limitată ca agenți diagnostici și terapeutici în managementul bolilor vasculare periferice (de exemplu, tromboangeita obliterantă, boala Raynaud, gangrena diabetică). Principala aplicație terapeutică a fost în tratamentul hipertensiunii arteriale prin blocarea căilor simpatice. Din păcate, acțiunea este nespecifică, iar ganglionii parasimpatici, inevitabil, sunt blocați simultan într-o măsură mai mare sau mai mică, provocând tulburări de vedere, uscăciune a gurii, impotență, retenție urinară și constipație. Constipația, în special, cauzată probabil de medicamentul neabsorbit în intestin (absorbție slabă), a fost un dezavantaj, deoarece afecțiunea poate duce la un ileus paralitic dacă nu se exercită o grijă extremă. Din acest motiv, catarticele sau un parasimpatomimetic (de exemplu, nitrat de pilocarpină) se administrează frecvent simultan. Un alt efect advers

este producerea hipotensiunii ortostatice (posturale) (adică ameţeli când pacientul se ridică în poziţie erectă). Administrarea prelungită a agenţilor de blocare ganglionară are ca rezultat o eficacitate redusă din cauza creşterii toleranţei, deşi unii sunt mai predispuşi la aceasta decât alţii. Din cauza numeroaselor efecte secundare grave, agenţii hipotensivi mai eficienţi au înlocuit acest grup de medicamente.

Pe lângă aceste efecte adverse, există mai multe limitări ale utilizării acestor medicamente. De exemplu, sunt contraindicate în tulburările caracterizate prin reducerea severă a fluxului sanguin către un organ vital (de exemplu, insuficienţă coronariană severă, infarct miocardic recent, retinian şi cerebral).

tromboze) precum şi situaţii în care s-au înregistrat reduceri mari ale volumului sanguin. La acesta din urmă, contraindicaţia există deoarece medicamentele blochează mecanismele normale de compensare vasoconstrictoare necesare homeostaziei. O complicaţie potenţial gravă, în special la bărbaţii în vârstă cu hipertrofie de prostată, este retenţia urinară. Aceste medicamente trebuie utilizate cu grijă sau deloc în prezenţa insuficienţei renale, glaucomului, uremiei şi stenozei pilorice organice.

Camsilat de trimetafan, USP. Camsilatul de trimetafan, (+)-1,3-dibenzildecahidro2-oxoimidazo[4,5-c] tieno[1,2-a]-tiolium 2-oxo-10-bornansulfonat (1:1) (Arfonad), constă din cristale albe sau o pulbere cristalină uşoară şi miros uşor. Este solubil în apă şi alcool, dar doar uşor solubil în acetonă şi eter. pH-ul unei soluţii apoase 1% este de 5,0 până la 6,0.

Acest agent de blocare ganglionară are acţiune scurtă şi este utilizat pentru anumite proceduri neurochirurgicale în care sângerarea excesivă ascunde câmpul operator. Printre aceste operaţii sunt incluse anumite craniotomii. Acţiunea medicamentului este vasodilataţie directă şi, datorită acţiunii sale tranzitorii, este supus controlului minut cu minut. Această acţiune trecătoare o face însă inutilă pentru controlul hipertensiunii. Medicamentul este ineficient atunci când este administrat pe cale orală. Calea obişnuită de administrare este intravenoasă. Camsilat de trimetafan este indicat în tratamentul urgenţelor hipertensive pentru a reduce rapid tensiunea arterială. Aceste urgenţe pot include hipertensiune pulmonară asociată cu hipertensiune arterială sistemică şi anevrism disecant acut.

Clorhidrat de mecamilamină. Clorhidratul de amină secundară mecamilamină, clorhidratul de M2,3,3-tctramctyl-2-norbornanamină (Inversine), are un efect puternic de blocare ganglionar care este aproape identic cu cel al hexametoniului. Are un avantaj faţă de majoritatea agenţilor de blocare a ganglionilor în a fi absorbit uşor şi fără probleme din tractul gastro-intestinal. Este rar utilizat, totuşi, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale moderate până la severă, deoarece hipotensiunea ortostatică severă apare atunci când medicamentul blochează ganglionii simpatici.

0 AGENŢI DE BLOCARE NEUROMUSCULARĂ

Agenţii care blochează transmiterea ACh la nivelul plăcii terminale ale motorului sunt numiţi agenţi de blocare neuromusculară. Utilizarea terapeutică a acestor compuşi este în primul rând ca adjuvanţi în anestezia chirurgicală pentru a obţine relaxarea muşchilor scheletici. De asemenea, sunt utilizate în diverse proceduri ortopedice, cum ar fi alinierea fracturilor şi corectarea luxaţiilor.

Compuşii utili din punct de vedere terapeutic din acest grup sunt uneori menţionaţi ca având activitate curariformă sau curarimimetică în raport cu reprezentanţii iniţiali ai clasei, care au fost obţinuţi din curare. De atunci, compuşi sintetici au fost preparaţi cu activitate similară. Deşi toţi compuşii care se încadrează în această categorie, naturali şi sintetici deopotrivă, aduc în mod substanţial acelaşi rezultat final (adică relaxarea musculară voluntară), există unele diferenţe semnificative în mecanisme.

Posibila existenţă a unei joncţiuni între muşchi şi nerv a fost sugerată încă din 1856, când Claude Bernard a observat că locul de acţiune al curarelui nu era nici nervul, nici muşchiul. De atunci, s-a convenit că ACh mediază transmiterea la joncţiunea neuromusculară printr-o succesiune de evenimente descrise anterior în acest capitol. Joncţiunea neuromusculară constă în impactul axonului într-o zonă specializată a muşchiului cunoscută sub numele de placa de capăt musculară. Axonul este acoperit cu o teacă de mielină, care conţine nodurile lui Ranvier, dar este gol la sfârşit. Terminalul nervos este separat de placa de capăt printr-un spaţiu de 200 Â. Membrana subsinaptică a plăcii terminale conţine receptorul colinergic, canalele conductoare de ioni (care sunt deschise sub influenţa ACh) şi AChE.

Una dintre diferenţele anatomice dintre joncţiunea neuromusculară şi alte situsuri receptive la ACh este absenţa în prima a unei bariere membranare sau a unei teci care învelește ganglionii sau constituie bariera hemato-encefalică. Acest lucru este important în accesibilitatea locului de acţiune pentru medicamente, în special compuşii de amoniu cuaternar, deoarece trec prin membrane vii cu dificultate şi selectivitate considerabil mai mari decât compuşii care pot exista la o specie neionizată. Natura în esenţă goală (adică lipsa barierelor lipofile) a joncţiunii mioneurale permite accesul facil al compuşilor de amoniu cuaternar. În plus, compuşii cu dimensiuni moleculare considerabile sunt accesibili receptorilor din joncţiunea mioneurală. Ca urmare a acestei proprietăţi, variaţiile în structura chimică a cuaternarelor au o influenţă redusă asupra capacităţii potenţiale a moleculei de a ajunge la receptorul colinergic din joncţiunea neuromusculară. Astfel, au fost observate următoarele tipuri de blocanţi ai joncţiunii neuromusculare.

Agenţi de blocare nedepolarizanţi

În mod tradiţional, agenţii de blocare nedepolarizanţi sunt un termen aplicat pentru a clasifica medicamentele care concurează cu ACh pentru locul de recunoaştere de pe receptorul nicotinic prin prevenirea depolarizării plăcii terminale de către neurotransmiţător. Astfel, prin scăderea combinaţiilor eficiente ACh-receptor, potenţialul plăcii de capăt devine prea mic pentru a iniţia potenţialul de acţiune propagat. Aceasta duce la paralizia transmisiei neuromusculare. Acţiunea acestor medicamente este destul de analogă cu cea a atropinei la nivelul receptorilor muscarinici ale ACh. Multe experimente

sugerează că agonistul (ACh) şi antagonistul concurează pe o bază unu-la-unu pentru receptorii plăcii terminale. Medicamentele din această clasă sunt tubocurarina, dimetiltubocurarina, pancuroniul şi galamina.

Agenţi de blocare depolarizanţi

Medicamentele din categoria agenţilor de blocare depolarizante depolarizează membrana plăcii terminale musculare. Această depolarizare este destul de similară cu cea produsă de ACh în sine la nivelul ganglionilor şi joncţiunilor neuromusculare (adică, aşa-numitul efect nicotinic), cu rezultatul că medicamentul, dacă este în concentraţie suficientă, va produce în cele din urmă un blocaj. Fie muşchiul neted sau voluntar, atunci când este provocat în mod repetat cu un agent depolarizant, devine în cele din urmă insensibil. Acest fenomen este cunoscut sub numele de tahifilaxie sau desensibilizare şi este demonstrat în mod convingător în condiţii experimentale adecvate cu aplicaţii repetate ale ACh în sine, rezultatele indicând că în câteva minute placa de capăt devine insensibilă la ACh. Aceste afirmaţii pot implica că o acţiune de blocare de acest tip este clară, dar în condiţii experimentale, nu este chiar atât de clară, deoarece un bloc care începe cu depolarizare poate recăpăta starea polarizată chiar înainte de blocare. Mai mult, depolarizarea indusă de creşterea concentraţiei ionilor de potasiu nu împiedică transmiterea impulsului. Din aceste motive şi din alte motive, probabil cel mai bine este să consideraţi acţiunea de blocare o desensibilizare până când apare o imagine mai clară. Medicamentele care se încadrează în această clasă sunt decametoniul şi succinilcolina.

Curare şi alcaloizi curare

Iniţial, curare a fost un termen folosit pentru a descrie colectiv otrăvurile săgeţilor foarte puternice folosite încă din timpuri de către indienii din America de Sud. Otrăvurile cu săgeţi au fost preparate din numeroase surse botanice şi adesea erau amestecuri din mai multe extracte diferite de plante. Unii erau otrăvitori în virtutea unei acţiuni convulsive, iar alţii printr-o acţiune paralizantă. Numai cel din urmă tip este de valoare în terapie şi este vorbit de obicei ca curare.

Investigaţiile chimice ale curarelor nu au avut un succes deosebit din cauza dificultăţilor în obţinerea de probe autentice cu origine botanică certă. Abia în 1935 a fost izolat dintr-o plantă un alcaloid cristalin pur, clorură de d-tubocurarin, care posedă în mare măsură acţiunea paralizantă a curarului original. Wintersteiner şi Dutcher,92 în 1943, au izolat acelaşi alcaloid. Ei au arătat, totuşi, că sursa botanică a fost Chondodendron tomentosum (Menispermaceae) şi, astfel, au furnizat o sursă cunoscută a medicamentului.

În urma dezvoltării metodelor cantitative de biotestare pentru determinarea potenţei extractelor de curare, a fost dezvoltat şi comercializat un curare purificat şi standardizat sub denumirea comercială Intocostrin (extract purificat de C. tomentosum), al cărui conţinut solid era format din aproape jumătate (+)-tubocurarin solide. În urma acestor dezvoltări esenţial de pionierat, clorura de (+)-tubocurarină şi iodura de dimetiltubocurarină au apărut pe piaţă ca entităţi pure.

Clorura de tubocurarina, USP. Clorura de tubocurarina, clorhidrat de clorura de (+)-tubocurarina pentahidrat, se prepara din curar brut printr-un proces de purificare si cristalizare. Clorura de tubocurarină apare sub formă de pulbere cristalină, inodoră, albă sau gălbuie până la alb gri, care este solubilă în apă. Soluţiile apoase ale acestuia sunt stabile la sterilizarea termică.

Formula structurală pentru (+)-tubocurarine a fost mult timp considerată a fi cea a lui Ia (vezi diagrama structurii). Prin lucrările lui Everett et al.93, se ştie acum că structura este cea a lui Ib. Natura monocuaternară a lui Ib astfel dezvăluită a determinat o oarecare reevaluare a gândirii cu privire la baza teoretică a acţiunii de blocare, deoarece toate au presupus anterior o structură dicuaternară (adică, Ia). Cu toate acestea, acest lucru nu anulează concluziile anterioare conform cărora o natură dicuaternară a moleculei

asigură o acţiune de blocare mai bună decât o natură monocuaternară (de exemplu, Ib este de aproximativ patru ori mai puţin puternic decât iodura de dimetil tubocurarin). În plus, clorura de (+)-izotubocurarin (Ic) are o activitate de două ori mai mare decât Ib în testul particular utilizat.

Tubocurarina este un agent blocant nedepolarizant folosit pentru actiunea sa paralizanta asupra muschilor voluntari, locul de actiune fiind jonctiunea neuromusculara. Acţiunea sa este inhibată sau inversată prin administrarea de inhibitori de AChE, precum neostigmina, sau de clorură de edrofoniu (Tensilon). O astfel de inhibare a acţiunii sale este necesară în stânjeneala respiratorie cauzată de supradozaj. În plus, în concentraţii ceva mai mari, d-tubocurarina poate intra în canalul ionic deschis şi poate adăuga o blocare necompetitivă. Inhibitorii colinesterazei nu refac această ultimă acţiune cu uşurinţă sau pe deplin. Adesea, este necesară respiraţia artificială adjuvantă până când acţiunea maximă de curare a trecut. Medicamentul este inactiv pe cale orală din cauza absorbţiei inadecvate prin membranele lipoidale din tractul gastro-intestinal şi, atunci când este utilizat terapeutic, este de obicei injectat intravenos.

d-Tubocurarina se leagă de receptor pentru doar 1 ms, dar efectul său farmacologic de paralizie musculară, produs de administrarea medicamentului intravenos în timpul intervenţiei chirurgicale, durează până la 2 ore. Baza acestei acţiuni este farmacocinetica medicamentului. d-Tubocurarina se administrează intravenos şi, deşi 30% până la 77% se leagă de proteinele plasmatice, medicamentul este distribuit rapid în compartimentele centrale ale corpului, inclusiv joncţiunile neuromusculare. Aproximativ 45% din d-tubocurarina este eliminată nemodificat de către rinichi. Timpul său de înjumătăţire este de 89 de minute.

Tubocurarina, sub formă de extract purificat, a fost folosită pentru prima dată în 1943 ca relaxant muscular în terapia cu şoc pentru tulburările mintale. Utilizarea sa a redus semnificativ incidenţa fracturilor osoase şi a coloanei vertebrale şi a luxaţiilor cauzate de convulsii din cauza şocului. În continuare, a fost folosit ca adjuvant în anestezie generală pentru a obţine o relaxare totală a muşchilor, utilizare care persistă până în zilele noastre. Înainte de a începe utilizarea sa, relaxarea musculară satisfăcătoare în diferite proceduri

chirurgicale (de exemplu, operaţii abdominale) a fost obţinută numai cu anestezie „profundă" cu anestezice generale obişnuite. Tubocurarina permite un plan mai uşor de anestezie, fără sacrificii în relaxarea musculară atât de importantă pentru chirurg. O doză redusă de tubocurarina este administrată cu eter, deoarece eterul însuşi are o acţiune asemănătoare curarei.

Iodură de metocurină, USP. Iodura de metocurină, diiodură de (+)-0,0'-dimetilcondrocurarină (iodură de metubină), se prepară din curar natural brut prin extragerea curarului cu hidroxid de potasiu metanolic. Când extractul este tratat cu un exces de iodură de metil, (+)-tubocurarina este transformată în dimetil eter dicuaternar şi cristalizează sub formă de iodură (vezi „Clorura de tubocurarină"). Au fost fabricaţi şi testaţi şi alţi eteri în afară de dimetil eterul. De exemplu, eterul dibenzilic a fost cu o treime mai activ ca clorura de tubocurarina, iar compusul diizopropil a avut doar o jumătate din activitate. Pentru comparaţie, eterul dimetil are o activitate de aproximativ 4 ori mai mare decât clorura tubocurarinei.

Acţiunea farmacologică a acestui compus este aceeaşi cu cea a clorurii tubocurarinei, şi anume, un efect de blocare competitivă nedepolarizantă asupra plăcii terminale motorii a muşchilor scheletici. Cu toate acestea, este considerabil mai puternic decât d-tubocurarina şi are avantajul suplimentar de a exercita un efect mult mai mic asupra respiraţiei. Efectul asupra respiraţiei nu este un factor semnificativ în dozele terapeutice. Supradozajul accidental este contracarat cel mai bine prin respiraţie forţată.

Compuşi sintetici cu activitate curariformă

Curare, până în vremuri relativ recente, a rămas singurul agent curarizant util; şi, de asemenea, a suferit din cauza lipsei de standardizare. Pronunţarea iniţială din 1935 a structurii clorurii (+)-tubocurarinei, necontestată timp de 35 de ani, i-a determinat pe alţi lucrători să spere la activitate în substanţe sintetice de mai puţină complexitate. Caracterul cuaternar de amoniu al alcaloizilor curare, cuplat cu activitatea cunoscută a diverşilor compuşi simpli de oniu nu părea să fie coincidenţă şi era firesc ca cercetările să urmeze în acest sens. Unul dintre compuşii sintetici descoperiţi a fost comercializat în 1951 sub numele de Flaxedil (trietiodură de galamină). Au urmat diferiţi agenţi de blocare neuromusculară.

Besilat de atracuriu. Besilatul de atracuriu, 2-(2-carboxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metil-1-veratrilisochinoliniu benzensulfonat pentametilen esterul (Tracrium), este un agent de blocare neuromuscular nedepolarizant care este de aproximativ 2,5 ori mai puternic decât d-5 ori mai puternic decât d. Durata sa de acţiune (timp de înjumătăţire, 0,33 ore) este mult mai scurtă decât cea a d-tubocurarinei. Medicamentul este

metabolizată rapid şi neenzimatic pentru a produce laudanozină şi un compus cuaternar mai mic (Fig. 17.20), care nu au activitate de blocare neuromusculară. Experimentele in vitro arată că besilatul de atracuriu se descompune la pH 7,4 şi 37°C printr-o reacţie de

eliminare Hoffman.94 Besilatul de atracuriu suferă descompunerea enzimatică a funcţiei sale esterice pentru a produce un alcool cuaternar inactiv şi un acid cuaternar. Inhibitorii AChE, cum ar fi neostigmina, edrofoniul şi piridostigmina, antagonizează paralizia prin besilatul de atracuriu.

Clorura de doxacuriu. Structura moleculară a clorurii de dox-acuriu, 1,2,3,4-tetrahidro-2-(3-hidroxipropil)-6,7,8-trimetoxi2-metil-1-(3,4,5-trimetoxibenzil) clorură de izochinoniu succinat (Nuromax), oferă posibilitatea apariţiei a 10 perechi de mezomeri stereo şi stereo. Din cei 10 stereoizomeri, 3 au configuraţie all-trans, iar aceştia sunt singurii activi.95 Clorura de doxacuriu este un agent de blocare nedepolarizant cu acţiune lungă. Medicamentul diferă de medicamente precum galiu şi pancuroniu prin faptul că nu are activitate vagolitică. Este folosit ca relaxant al muşchilor scheletici în procedurile chirurgicale care se estimează că vor dura mai mult de 90 de minute.

Trietiodură de galamină, USP. Trietiodură de galamină, triiodură de [v-fenenil-tris(oxietilen)]tris[trietilamoniu] (Flaxedil), este un relaxant al muşchilor scheletici care acţionează prin blocarea transmiterii neuromusculare într-un mod similar cu cel al d-tubocurarinei (adică, un agent de blocare nedepolarizant). Are însă unele diferenţe. Are un puternic efect vagolitic şi o scădere persistentă a funcţiei neuromusculare după doze succesive care nu pot fi

depăşit de inhibitorii colinesterazei. Trietiodură de galamină are, de asemenea, proprietăţi antagoniste muscarinice şi se leagă cu o afinitate mai mare de receptorii M2 decât de receptorul M1. Această ultimă caracteristică poate determina acţiunea sa vagolitică puternică.95, 96

Medicamentul este contraindicat la pacienţii cu miastenia gravis şi trebuie amintit că acţiunea sa este cumulativă, ca şi în cazul curarelui. Antidotul pentru trietiodură de galamină este neostigmina.

Clorura de mivacuriu. Clorura de mivacuriu, 1,2,3,4-tetrahidro-2-(3-hidroxipropil)-6,7-dimetoxi-2-metil-1-(3,4,5-trimetoxibenzil)izochinoniu clorură, (E)-4-octandioat (Mivacron), este un amestec de trei stereo, transcis, transcis, cis, trei diesteri, fiecare având proprietăţi de blocare neuromusculară. Izomerul cis-cis este cu aproximativ o zecime mai puternic decât ceilalţi izomeri. Clorura de mivacurium este un medicament nedepolarizant cu acţiune scurtă utilizat ca adjuvant la anestezie pentru relaxarea muşchilor scheletici. Medicamentul este hidrolizat de esterazele plasmatice şi este probabil ca agenţii anticolinesterazici utilizaţi ca antidoturi să prelungească mai degrabă decât să inverseze efectele medicamentului.

Bromură de pancuroniu. Deşi bromura de pancuroniu, 2jB,16jB-dipiperidino-5a-androstan-3a,17jB-diol diacetat dimetobromură (Pavulon), este un produs sintetic, se

bazează pe malouetină alcaloidă naturală, găsită în otravurile săgeţilor folosite de africanii primitivi. Bromura de pancuroniu acţionează asupra receptorului nicotinic şi în canalul ionic, inhibând fluxurile ionice normale.

Acest agent de blocare este solubil în apă şi este comercializat în concentraţii de 1 sau 2 mg/mL pentru administrare intravenoasă. Este un blocant tipic nedepolarizant, cu o potenţă de aproximativ 5 ori mai mare decât a clorurii (+)-tubocurarinei şi o durată de acţiune aproximativ egală cu cea din urmă. Studiile indică faptul că are puţin sau deloc potenţial de eliberare de histamină sau activitate de blocare a ganglionilor şi că are un efect redus asupra sistemului circulator, cu excepţia faptului că provoacă o uşoară creştere a pulsului. După cum s-ar putea aştepta, ACh, anticolinesterazele şi ionul de potasiu îl antagonizează în mod competitiv, în timp ce acţiunea sa este crescută de anestezice prin inhalare, cum ar fi eterul, halotanul, enfluranul şi metoxifluranul. Această din urmă creştere a activităţii este deosebit de importantă pentru anestezist, deoarece medicamentul este frecvent administrat ca adjuvant la procedura anestezică pentru relaxarea muşchiului scheletic. Poate că cea mai frecventă reacţie adversă la acest agent este prelungirea ocazională a blocului neuromuscular dincolo de timpul obişnuit, situaţie care poate fi de obicei controlată cu neostigmină sau prin ventilaţie manuală sau mecanică, deoarece dificultatea respiratorie este o manifestare proeminentă a acţiunii prelungite de blocare.

După cum sa indicat, principala utilizare a bromurii de pancuroniu este ca adjuvant la anestezie, pentru a induce relaxarea muşchilor scheletici, dar este, de asemenea, utilizată pentru a facilita gestionarea pacienţilor supuşi ventilaţiei mecanice. Numai medicii experimentaţi, dotaţi cu facilităţi pentru aplicarea respiraţiei artificiale, trebuie să o administreze, iar doza trebuie ajustată şi controlată cu atenţie.

Bromură de pipecuriu. Bromura de pipecuriu, 4,4'-(3a, 17/3-dihidroxi-5a-androstan-2/3,16/3-ilen)bis(1,1-dimet-ilpiperazin)dibromură diacetat (Arduan), este un relaxant muscular nedepolarizant similar, atât chimic, cât şi clinic, cu bromura de pancuronium. Este un medicament cu acţiune prelungită indicat ca adjuvant la anestezie şi la pacienţii supuşi ventilaţiei mecanice.

Bromură de vecuroniu. Bromura de vecuroniu, 1-(3a, 17/3-dihidroxi-2/3-piperidino-5a-androstan-16/3-il)-1-metilpiperidiniu diacetat de bromură (Norcuron), este analogul monocuaternar al bromurii de pancuroniu. Aparţine clasei agenţilor de blocare neuromusculară nedepolarizantă şi produce efecte similare cu cele ale medicamentelor din această clasă. Este instabil în prezenţa acizilor şi suferă hidroliza treptată a funcţiilor sale esterice în soluţie apoasă. Soluţiile apoase au un pH de aproximativ 4,0. Acest medicament este utilizat în principal pentru a produce relaxarea muşchilor scheletici în timpul intervenţiei chirurgicale şi pentru a ajuta la respiraţia controlată după ce a fost indusă anestezia generală.

Clorura de succinilcolină, USP. Clorura de succinilcolină, succinatul de clorură de colină (2:1) (Anectină, Sucostrin), este o substanță cristalină albă, inodoră, care este liber solubilă în apă pentru a da soluții cu un pH de aproximativ 4. Este stabilă în soluții acide, dar instabilă în alcalii. Soluțiile apoase trebuie refrigerate pentru a asigura stabilitatea.

Clorura de succinilcolină se caracterizează printr-o durată foarte scurtă de acţiune şi o recuperare rapidă datorită hidrolizei rapide după injectare. Aduce paralizia musculară tipică cauzată de blocarea transmiterii nervoase la joncţiunea mioneurală. Dozele mari pot provoca depresie respiratorie temporară, ca şi în cazul agenţilor similari. Acțiunea sa, în contrast cu cea a (1)-tubocurarinei, nu este antagonizată de neostigmină, fizostigmină sau clorură de edrofoniu. Aceste medicamente anticolinesterazice prelungesc efectiv acţiunea

Capitolul 17 # Medicamente colinergice şi agenţi înrudiţi 605 clorură de succinilcolină, ceea ce sugerează că medicamentul este probabil hidrolizat de colinesteraze. Se spune că durata scurtă de acţiune a acestui agent asemănător curarului face ca un antidot să fie inutil dacă sunt disponibile măsurile de susţinere adecvate. Cu toate acestea, clorura de succinilcolină are un dezavantaj prin faptul că antidoturile obişnuite nu îşi pot înceta acţiunea prompt.

Este folosit ca relaxant muscular pentru aceleasi indicatii ca si alti agenti curare. Poate fi utilizat pentru perioade scurte sau lungi de relaxare, în funcție de faptul că se administrează una sau mai multe injecții. În plus, este potrivit pentru administrarea intravenoasă continuă prin picurare.

Clorura de succinilcolină nu trebuie utilizată cu tiopental de sodiu din cauza alcalinității ridicate a acestuia din urmă. Dacă sunt utilizate împreună, acestea trebuie administrate imediat după amestecare; cu toate acestea, injecția separată este de preferat.

Când discutăm despre relația structură-activitate a acetilcolinei, ce vor cauza substituțiile alchil de pe carbonul beta moleculei?

scăderea vitezei de hidroliză de către esteraze

scade actiunea nicotinica

creşte acţiunea muscarinică

Toate cele de mai sus sunt corecte.

Doar a şi c sunt corecte.

Utilitatea terapeutică a agentului reprezentat mai jos este:

Utilitatea terapeutică a agentului reprezentat mai jos este în tratarea bolii Alzheimer. Vă rugăm să descrieţi de ce acest agent are utilitate în tratarea acestei boli.

Descrieţi motivul pentru care colinergicele pot fi utilizate în miastenia gravis.

incontinenţă

glaucom

miastenia gravis

agent insecticid

sindromul colonului iritabil

REFERINȚE

Dale, HH: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 6:147, 1914.

Loewi, O.: Arh. Gesamte. Physiol. (Pfluegers) 189:239, 1921.

Zola-Morgan, S. şi Squire, LR: Annu. Pr. Neurosci. 16:547, 1994.

Frank, HS şi Wen, W.-Y.: Discută. Faraday Soc. 24:133, 1957.

Hille, B.: Annu. Rev. Physiol. 38:139, 1976.

Karlin, A.: În Cotman, CU, Poste, G. şi Nicolson, GL (eds.).

Suprafaţa celulară şi funcţia neuronală. Amsterdam, Elsevier Biomedical, 1980, p. 191.

Changeaux, JP, Devillers-Thiery, A. şi Chermoulli, P.: Science 225:1335, 1984.

Anholt, R., et al.: În Martonosi, AN (ed.). Enzymes of Biological Membranes, voi. 3. New York, Plenum Press, 1985.

Raftery, MA, şi colab.: Science 208:1445, 1980.

Sargent, PB: Neuroscience 16:403, 1994.

Dani, JA: Biol. Psihiatrie 49:166, 2001.

Rattray, M.: Biol. Psihiatrie 49:185, 2001.

Goyal, RK: N. Engl. J. Med. 321:1022, 1989.

Birdsall, NJM, şi colab.: Pharmacology 37(Suppl.):22, 1988.

Mutschlur, E., şi colab.: Prog. Pharmacol. Clin. Pharmacol. 7:13, 1989.

Doods, HN, şi colab.: Prog. Pharmacol. Clin. Pharmacol. 7:47, 1989.

Barnes, PJ: Life Sci. 52:521, 1993.

Rubanyi, GM: J. Cell Biol. 46:27, 1991.

Kilbinger, H., Dietricht, C. şi von Bardeleben, RS: J. Physiol. Paris 87:77, 1993.

Linder, ME şi Gilman, AE: Sci. A.m. 27:56, 1992.

Caufield, MP: Pharmacol. Acolo. 58:319, 1993.

Berridge, MJ şi Irvine, RF: Nature 312:315, 1984.

Berridge, MJ: Ann. Rev. Biochim. 56:159, 1987.

Clapham, DE: Annu. Pr. Neurosci. 17:441, 1994.

Haga, T. şi Nada, H.: Biochim. Biophys. Acta. 291:564, 1973.

Cavallito, CJ, şi colab.: J. Med. Chim. 12:134, 1969.

Aquilonius, SM, şi colab.: Acta Pharmacol. Toxicol. 30:129, 1979.

Whittaker, VP: Trends Pharmacol. Sci. 7:312, 1986.

Namba, T. şi Grob, D.: J. Neurochem. 15:1445, 1968.

Partington, P., Feeney, J. şi Burgen, ASV: Mol. Pharmacol. 8:269, 1972.

Casey, AF: Prog. Med. Chim. 11:1, 1975.

Behling, RW, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 85:6721, 1988.

Nordvall, G. şi Hacksell, U.: J. Med. Chim. 36:967, 1993.

Schmeideberg, O. şi Koppe, R.: Das Muscarine, das Giftege Alka id des Fiielgenpiltzes. Leipzig, Vogel, 1869.

Hardegger, E. şi Lohse, F.: Helv. Chim. Acta 40:2383, 1957.

Trumpp-Kallmeyer, S., şi colab.: J. Med. Chim. 35:3448, 1992.

Triggle, DJ, et al.: J. Med. Chim. 34:3164, 1991.

Ariens, EJ şi Simonis, AM: În deJong, H. (ed.). Metode cantitative în farmacologie. Amsterdam, Elsevier, 1969.

Ing, HR: Science 109:264, 1949.

Hernandez, M., şi colab.: Br. J. Pharmacol. 110:1413, 1993.

Bebbington, A. şi Brimblecombe, RW: Adv. Drug Res. 2:143, 1965.

Ren, LN, Nakane, T. şi Chiba, S.: J. Cardiovasc. Pharmacol. 22:841, 1993.

Morrison, KJ şi Vanhoutte, PM: Br. J. Pharmacol. 106:672, 1992.

Nunes, MA şi Brochmann-Hanssen, EJ: J. Pharm. Sci. 63:716, 1974.

Williams, PD, şi colab.: Pharmacology 23:177, 1992.

Gabelt, BT, şi Kaufman, PL: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 263:1133, 1992.

Ramos-Casals, M. şi Brito-Zeron, P.: Expert Rev. Clin. Imun. 3:195, 2007.

Mallarkey, G.: Inhibitorii colinesterazei în boala Alzheimer. Auckland, Adis International, 1999.

Berman, AH, Yguerabide, J. şi Taylor, P.: Biochemistry 19:2226, 1980.

Englehard, N., Prchal, K. şi Nenner, M.: Angew. Chim. Int. Ed. 6:615, 1967.

Ordentlich, A., şi colab.: J. Biol. Chim. 268:17083, 1993.

Shafferman, A., şi colab.: J. Biol. Chim. 267:17640, 1992.

Wilson, IB, Harrison, MA şi Ginsberg, S.: J. Biol. Chim. 236:1498, 1961.

Ellis, S., Krayer, O. şi Plachte, FL: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 79:309, 1943.

Enz, A., şi colab.: Prog. Brain Res. 98:431, 1993.

O'Brien, RD: Mol. Pharmacol. 4:121, 1968.

Calvey, HT: Biochim. Pharmacol. 16:1989, 1967.

Summers, WK, şi colab.: N. Engl. J. Med. 315:1241, 1986.

Molloy, DW, şi colab.: Can. Med. conf. univ. J. 144:29, 1991.

Heath, DF: Otrăvuri organofosforice. Oxford, Pergamon Press, 1961.

Oosterban, RA şi Cohen, JA: Situl activ al esterazelor. În Goodwin, TW, Harris, IJ şi Hartley, BS (eds.). Structura şi activitatea enzimelor. New York, Academic Press, 1964.

Linn, JG şi Tomarelli, RC: Am. J. Oftalmol. 35:46, 1952.

Comroe, JH, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 87:281, 1946.

Gage, JC: Biochim. J. 54:426, 1953.

Nakatsugawa, T., Tolman, NM şi Dahm, PA: Biochem. Pharmacol. 17:1517, 1968.

Mountner, LA şi Cheatam, RM: Enzymologia 25:215, 1963.

Stephenson, RP: Br. J. Pharmacol. Chemother. 11:379, 1956.

Ariens, EJ: Adv. Drug Res. 3:235, 1966.

Paton, WDM: Proc. R. Soc. Lond. B 154:21, 1961.

Long, JP, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 117:29, 1956.

AMA Drug Evaluations Annual 1994. Chicago, Asociaţia Medicală Americană, 1994, p. 894.

Gyermek, L. şi Nador, K.: J. Pharm. Pharmacol. 9:209, 1957.

Ariens, EJ, Simonis, AM şi Van Rossum, JM: În Ariens, E.

J. (ed.). Farmacologie moleculară. New York, Academic Press, 1964, p. 205.

Kondritzer, AA şi Zvirblis, P.: J. Am. Farmacia. conf. univ. Sci. Ed. 46:531, 1957.

Cushny, AR: J. Physiol. 30:176, 1904.

Doods, HN, et al.: Eur. J. Pharmacol. 250:223, 1993.

Fuder, M. şi Meincke, M.: Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 347:591, 1993.

Abramov, Y. şi Sand, PK: Expert Opinion Pharmaco. 5:2351, 2004.

Madersbacher, H. şi Rovner, E.: Expert Opinion Pharmaco. 7:1373, 2006.

Ohtake, A., Ukai, M., Hatanaka, T., şi colab.: Eur. J. Pharmacol. 492:243, 2004.

Clemett, D. şi Jarvis, B.: Drugs & Aging 18:277, 2001.

Lazareno, S. şi Birdsall, NJ: Br. J. Pharmacol. 109:1120, 1993.

Blok, BFM şi Corcos, J.: Aging Health 3:143, 2007.

Karczmar, AG (ed.): Enciclopedia Internaţională de Farmacologie şi Terapeutică, Sect. 12, Agenţi de blocare şi stimulare ganglionare, voi. 1. Berlin, Springer-Verlag, 1980.

Skok, VI: În Karkevich, DA (ed.). Farmacologia transmiterii ganglionare. Berlin, Springer-Verlag, 1980, p. 7.

Greengard, P. şi Kebabian, JW: Fed. Proc. 33:1059, 1974.

Hammer, R. şi Giachetti, A.: Life Sci. 31:2291, 1982.

Volle, RL şi Hancock, JC: Fed. Proc. 29:1913, 1970.

Van Rossum, JM: Int. J. Neurofarmacol. 1:97, 1962.

Van Rossum, JM: Int. J. Neurofarmacol. 1:403, 1962.

Paton, WDM şi Zaimis, EJ: Br. J. Pharmacol. 4:381, 1949.

Wintersteiner, O. şi Dutcher, JD: Science 97:467, 1943.

Everett, AJ, Lowe, LA şi Wilkinson, S.: Chem. comun. 1020, 1970.

Stenlake, JB, şi colab.: Br. J. Anaesth. 55:3S, 1983.

USAN şi Dicţionarul USP al numelor de medicamente. Rockville, MD, Convenţia Farmacopeală din Statele Unite, 1994, p. 231.

Burke, RE: Mol. Pharmacol. 30:58, 1986.

CAPITOLUL 18

Medicamente care acţionează asupra sistemului renal

STEPHEN J. CUTLER

Medicamentele care acţionează asupra sistemului renal descriu rolul pe care sistemul renină-angiotensină îl joacă în reglarea sistemului cardiovascular. Acest capitol susţine faptul că acest sistem joacă un rol critic în mecanismele hipertensiunii arteriale şi ale insuficienţei cardiace (recunoscute oficial ca insuficienţă cardiacă congestivă [CHF]). Aceasta, la rândul său, serveşte la dezvoltarea agenţilor terapeutici care acţionează asupra diferitelor enzime şi receptori asociaţi cu sistemul renină-angiotensină. Pentru ca farmaciştii să fie buni practicieni, este necesar să înţeleagă modul în care sistemul renină-angiotensină influenţează funcţiile fiziologice normale, precum şi modul în care componentele sistemului, cum ar fi renina, angiotensina I şi II şi enzima de conversie a angiotensinei, pot fi utilizate în manipularea bolilor cardiovasculare specifice.

Sistemul renină-angiotensină şi hipertensiunea arterială

Sistemul renină-angiotensină este un sistem hormonal care joacă un rol central în controlul excreţiei de sodiu şi al volumului lichidului corporal. Interacţionează strâns cu sistemul nervos simpatic şi secreţia de aldosteron în reglarea tensiunii arteriale. Figura 18.1 prezintă relaţia părţilor componente ale sistemului renină-angiotensină şi principalele efecte fiziologice ale acestora.

Relaţia dintre sistemul renină-angiotensină şi tensiunea arterială la om este cunoscută încă de înainte de începutul secolului al XX-lea. Tigerstedt şi Bergman1 au demonstrat în 1898 că, atunci când este injectat într-o gazdă, extractul de rinichi produce un răspuns vasopresor puternic. Substanţa a fost numită renină. Mulţi ani mai târziu, s-a dovedit că această substanţă necesită un cofactor pentru a produce vasoconstricţie.2 În cele din urmă, în 1939, această substanţă hipertensivă a fost izolată, identificată ca decapeptidă şi ulterior numită angiotensină. Acest cofactor a existat ca un precursor inactiv, angiotensinogen. Studiile ulterioare au arătat că angiotensina a existat în două forme, angiotensina I decapeptidă inactivă biologic şi angiotensina II octapeptidă activă.3

Precursorul angiotensinei, angiotensinogenul, este o glicoproteină cu greutate moleculară (MW) 58.000 până la 61.000, sintetizată în primul rând în ficat şi adusă în sistemul circulator. Renina, o aspartil protează (MW 35.000-40.000), a cărei sursă primară este rinichiul, scindează legătura Leu-Val de la capătul acidului aspartic al moleculei de polipeptidă angiotensinogen pentru a elibera decapeptida angiotensină I (Fig. 18.2). Conversia biochimică continuă cu scindarea unei dipeptide (His-Leu) din terminalul carboxil al angiotensinei I de către enzima de conversie a angiotensinei (ACE) pentru a forma octapeptida angiotensină II, un vasoconstrictor puternic. Angiotensina III se formează prin îndepărtarea restului de aspartat ^-terminal al angiotensinei II, o reacţie catalizată de glutamil aminopeptidază. Spre deosebire de angiotensina II, angiotensina III are un efect reglator mai puţin puternic, dar semnificativ asupra excreţiei de sodiu de către tubii renali. Acest lucru este rezultatul în primul rând din efectul pe care îl are angiotensina III în stimularea secreţiei de aldosteron, un mineralcorticoid puternic.

Efectele vasoconstrictoare ale angiotensinei II sunt rezultatul multor factori. În rinichi, constrânge arteriolele glomerulare. Efectele sunt mai mari asupra arteriolelor eferente decât asupra celor aferente. Constricţia arteriolelor aferente are ca rezultat creşterea rezistenţei arteriolare, care creşte tensiunea arterială sistemică. În plus, angiotensina II stimulează eliberarea de vasopresină din hipotalamus. Vasopresina este cunoscută şi sub denumirea de hormon antidiuretic (ADH), deoarece acest hormon peptidic este de obicei eliberat pentru a conserva apa atunci când organismul este deshidratat. În rinichi, creşte permeabilitatea la apă a tubilor contorţi distali şi a tubilor colectori în nefroni. Aceasta, la rândul său, are ca rezultat concentrarea urinei şi reducerea volumului urinei. Prin inducerea unei vasoconstricţie moderată, această peptidă are ca rezultat o creştere a tensiunii arteriale. În plus, sa demonstrat că angiotensina II stimulează producţia de endotelină, o peptidă de 21 de aminoacizi care este produsă în endoteliul vascular şi care joacă un rol în reglarea contracţiei muşchilor netezi şi care contribuie la reglarea tensiunii arteriale (vezi capitolul 19).4 În cele din urmă, angiotensina II joacă un rol principal în reglarea secretiei aldosteronului. La stimularea de către sistemul renină-angiotensină, aldosteronul este secretat de cortexul suprarenal şi îşi provoacă efectele la diferite locuri, inclusiv nefronii. Este responsabil pentru reabsorbţia sodiului în sânge. Acest lucru are ca rezultat creşterea nivelului de sodiu în plasmă, care, la rândul său, are ca rezultat creşterea volumului sanguin şi a rezistenţei vasculare.5 Dacă nivelurile de aldosteron din organism devin prea mari, atunci pot apărea simptome precum creşterea tensiunii arteriale sau insuficienţa cardiacă (clasificată oficial ca CHF).

Acţiunea de reglare a sistemului renină-angiotensină în controlul echilibrului de sodiu şi potasiu şi a tensiunii arteriale este modificată de vasodilatatoare numite kinine. Enzimele proteolitice care circulă în plasmă formează kinine. Calicreina este activată în plasmă prin influenţe nocive pentru a acţiona asupra unei kinină, calidina, care este transformată în bradikinină de către enzimele tisulare. Bradikinina intensifică eliberarea de prostaglandine PGE2 şi PGI2 în anumite ţesuturi pentru a produce un efect vasodilatator (Fig. 18.3). Bradikinina este transformată în produse inactive prin

Reducerea tensiunii arteriale

Excreţie scăzută de sodiu

AS

Angiotensina I

Angiotensinogen

Angiotensina II

Angiotensina III

Vasoconstricţie

Secretia de aldosteron

V

Sodiu şi lichid

Retenţie

A crescut

Rezistenta periferica

Ridicat

Tensiunea arterială

Figura 18.1 • Sistemul renină-angiotensină de control al tensiunii arteriale.

ECA şi alte carboxipeptidaze.6 Deşi ECA determină activarea angiotensinei şi inactivarea bradikininei, acţiuni care par a fi opuse, echilibrul sistemului pare să favorizeze vasoconstricţia.

ACE este o enzimă legată de membrană, ancorată la membrana celulară printr-un singur domeniu transmembranar situat în apropierea extremităţii carboxi-terminale. Enzima este o glicoproteină care conţine zinc cu un PM de aproximativ 130.000. Este o hidrolază

peptidildipeptidică nespecifică, distribuită pe scară largă în ţesuturile mamiferelor, care scindează dipeptidele din car-

capătul boxy al mai multor peptide endogene. Cerinţa structurală minimă pentru legarea şi scindarea unui substrat de către ACE este ca acesta să fie o tripeptidă cu o grupare carboxilat liberă. O excepţie generală este aceea că această enzimă nu scindează peptidele cu un penultimul rest prolil. Acest lucru explică stabilitatea biologică a angiotensinei II.7 Punctele importante de legare la locul activ al ACE sunt un situ cationic pentru a atrage un ion carboxilat şi un ion de zinc care poate polariza o grupare carbonil a unei funcţii amidice pentru a o face mai susceptibilă la hidroliză. În site-ul activ, există

Rallikreină

Calladin > Bradykinin > Prostaglandin Release

rCE I

Produse inactive Vasodilataţie

Figura 18.3 • Formarea şi acţiunea bradicininei.hibitori) sunt adesea utilizaţi pentru a reduce formarea angiotensinei II mai puternice. În plus, blocanţii receptorilor de angiotensină (ARA) pot fi utilizaţi pentru a preveni acţiunea angiotensinei II asupra receptorilor de angiotensină.11

Recent, au fost investigaţi mai mulţi agenţi pentru capacitatea lor de a inhiba renina, ceea ce are ca rezultat, la rândul său, o producţie mai mică de angiotensină II.12

un atac nucleofil al amidei carbonil de către gruparea y-carbonil a unui rest de acid glutamic pentru a determina hidroliza peptidei. Figura 18.4 prezintă un model ipotetic al hidrolizei angiotensinei I de către situsul activ al ACE. ACE există în mai multe forme. ACE somatic care reglează tensiunea arterială, găsită în majoritatea ţesuturilor, diferă de izoenzima ACE găsită în testicul. ACE somatic, spre deosebire de ACE testicular, conţine două domenii de legare. Principalul loc activ de hidroliză este domeniul situat în jumătatea C-terminală a ECA somatic.8

Deoarece sistemul renină-angiotensină joacă un rol atât de important în reglarea funcţiei renale9, a eliberării de aldosteron10, a echilibrului electrolitic şi a volumului sanguin, este uşor de recunoscut de ce ţintirea acestei căi este benefică în gestionarea hipertensiunii arteriale şi a insuficienţei cardiace. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE în

0 INHIBITORI A SISTEMULUI RENINA-ANGIOTENSINĂ

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

PRODUSE

Captopril. Captopril, 1-[(2S)-3-mercapto-2-metil-1-oxo-opropionil]prolină (Capoten), blochează conversia angiotensinei I în angiotensină II prin inhibarea enzimei de conversie. Dezvoltarea rațională a captoprilului ca inhibitor al ECA sa bazat pe ipoteza că ECA și carboxipeptidaza A au funcționat prin mecanisme similare. Sa observat că acidul rf-2-benzilsuccinic7 a fost un inhibitor puternic al carboxipeptidazei A, dar nu al ACE. Prin utilizarea acestui mic

moleculă ca prototip, captopril a fost proiectat cu o grupă carboxil pe o prolină și a fost introdusă o grupare tiol pentru a îmbunătăți legarea la ionul de zinc al ACE. Se consideră că punctele importante de legare la locul activ al ACE sunt un reziduu de arginină, care oferă un situs cationic care atrage un ion carboxilat și un ion de zinc, care poate polariza o grupare carbonil a unei funcții amidice pentru a o face mai susceptibilă la hidroliză. Pungi hidrofobe se află între aceste grupări în situsul activ, la fel ca o grupare funcțională care formează o legătură de hidrogen cu o amidă carbonil. Figura 18.5 arată legarea ipotetică a captoprilului în situsul activ al ACE.

Lisinopril. Lisinopril, 1-[V2-[S-1-carboxi-3-fenil-propil]-L-lisil]-L-prolină dihidrat (Prinivil, Zestril), este un derivat de lizină al enalaprilatului, metabolitul activ al enalaprilului. La fel ca toți inhibitorii ACE, este un inhibitor activ direcționat pe situs al enzimei, ionul de zinc fiind utilizat într-o interacțiune de legare eficientă la un raport stoichiometric de 1:1. Efectele farmacologice ale lisinoprilului sunt similare cu cele ale captoprilului și enalaprilului.

O PRODROGURI ACE-INHIBITORI

Mulți inhibitori ai ECA noi au devenit disponibili pentru tratamentul hipertensiunii arteriale ca urmare a eficacității clinice a enalaprilului. Enalapril este un inhibitor al ECA care nu conține tiol, lipsit de efectele secundare ale erupției cutanate și ale pierderii simțului gustului caracteristice compusului care conține tiol, captopril. Cu excepția fosinoprilului care conține fosfor, acești agenți antihipertensivi au o porțiune de ester etilic al acidului 2-(5)-aminofenilbutiric care diferă numai în substituenții grupării amino. Au proprietatea comună de a acționa ca promedicamente, fiind transformate în inhibitorul activ al enzimei în urma absorbției și metabolizării de către enzimele hepatice și intestinale. Aceste medicamente (Fig. 18.6), la fel ca medicamentul prototip captopril, sunt utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale ușoare până la moderate, fie singure, fie în asociere cu

diuretice sau blocante ale canalelor de calciu. Tabelul 18.1 compară unele dintre proprietăţile lor.

PRODUSE

Maleat de enalapril. Maleatul de enalapril, 1-[A[(5)-1-carboxi-3-fenilpropil]-L-alanil]-L-prolină 1'-etil ester maleat (Vasotec), este un inhibitor al ECA cu acţiune lungă. Necesită activarea prin hidroliza esterului său etilic pentru a forma enalaprilatul diacid. Enalapril este lipsit de efectele secundare ale erupţiilor cutanate şi ale pierderii gustului observate cu captopril. Aceste efecte secundare sunt similare cu cele ale medicamentului penicilamină care conţine mercapto. Absenţa grupului tiol din maleatul de enalapril îl poate elibera de aceste reacţii adverse. Timpul de înjumătăţire este de 11 ore.

o

(Prinivil) (Zestril)

o

(Vasotec)

Clorhidrat de benzapril

COOC2H5

CH3

COOH

HC-COOH

I—NH—CH—C—N

HC-COOH

Maleat de enalapril

Fosinopril de sodiu

Clorhidrat de quinapril

Ramipril

Figura 18.6 • Promedicamente inhibitori ai ECA.

Clorhidrat de benazepril. Clorhidratul de benazepril, (3S)-3-[[(1 S)-1-carbetoxi-3-fenilpropil]amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepină-1-acetic clorhidratul de ester 3-etil (Lotensin), este metabolizat rapid la acidul benazapril activ. Ca şi în cazul promedicamentelor ACE, nu a fost găsită nicio mutagenitate, chiar dacă aceste medicamente traversează placenta.

Clorhidrat de quinapril. Clorhidratul de quinapril, (S)-[(S)-N-[(S)21-carboxi3-fenilpropil]alanil]-1,2,3,4-tetrahidro-3-izochinolincarboxilic clorhidratul 1-etil ester (Acuretic), formează chinaprilatul de diacid în organism. Este mai puternic decât captoprilul şi echipotent faţă de forma activă a enalaprilului.

o

H

Quinapril (Accupril)

Ramipril. Ramipril, (2S, 3aS, 6aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-carboxi-3-fenilpropil]alanil]octahidrociclopenta[b]-pirol-2-carboxilic ester 1-etil (Altace) al acidului 1-etil (Altace), este hidrolizat în forma sa activă de diramipcid, hidrolizat, decît ramipril-aprilil, este hidrolizat. formă activă de diacid. Concentraţiile plasmatice maxime dintr-o singură doză orală sunt atinse între 1,5 şi 3 ore. Ramiprilatul s-a format complet

suprimă activitatea ACE timp de până la 12 ore, cu o inhibare de 80% a enzimei încă observată după 24 de ore.

Fosinopril de sodiu. Fosinopril de sodiu, (45)-4-ciclo-hexil-1-[[[(^5)-1-hidroxi-2-metilpropoxi](4-fenil-butil)fosfinil]acetil]-L-prolină sare de sodiu (Monopril), este un

inhibitor ACE care conține fosfor. Este inactiv dar servește ca promedicament, fiind complet hidrolizat de enzimele intestinale și hepatice la fosinoprilat diacid activ.

Trandolapril. Trandolaprilul, acidul 1-[2-(1-etoxicarbonil-3-fenilpropilamino)propionil]octahidroindol-2-carboxilic (Mavik), este un inhibitor ACE care conține indol care este înrudit structural cu majoritatea agenților anteriori discutați. Enalaprilul este foarte asemănător cu trandolaprilul, diferența principală aparând în sistemele heterociclice. Pirolidina enalaprilului a fost înlocuită cu un sistem octahidroindol. La fel ca enalaprilatul, trandolaprilul trebuie hidrolizat la tranolaprilat, care este specia bioactivă.

O ANTAGONISTI ANGIOTENSIN

Există patru subtipuri diferite de subclase de receptori de angiotensină II identificate până în prezent și includ AT1, AT2, AT3 și AT4. Aceștia aparțin clasei de receptori cuplați cu proteina G și sunt responsabili pentru transducția semnalului hormonului. Deși există o anumită înțelegere a rolului pe care îl joacă AT2 în dezvoltarea unui făt sau a nou-născutului, se cunosc foarte puține despre rolul AT2 și AT3 în corpul uman. Cu toate acestea, receptorii AT1 sunt cei care prezintă un interes deosebit în gestionarea bolilor cardiovasculare specifice. Studiile au demonstrat că stimularea receptorilor AT1 de către angiotensina II are ca rezultat vasoconstricție, sinteza și secreția de aldosteron, creșterea secreției de vasopresină, scăderea fluxului sanguin renal, recaptarea tubulară renală a sodiului și câteva alte evenimente fiziologice.

Administrarea unui antagonist competitiv care inhibă angiotensina II la receptorul AT1 va produce un efect vasodilatator. Deoarece substratul pentru acest receptor este o octapeptidă, o mare parte din munca anterioară a fost realizată prin utilizarea diferitelor sisteme de peptide. Un astfel de agent, saralasina, este o octapeptidă care diferă de angiotensină prin doi aminoacizi. Utilizarea acestui agent a fost limitată deoarece avea unele proprietăți agoniste parțiale. Cu toate acestea, ea a servit ca un lider în dezvoltarea altor agenți care sunt utili în antagonizarea receptorului de angiotensină II. Cel mai semnificativ avans în dezvoltarea acestei clase a venit de la o serie de derivați ai acidului imidazol-5-acetic care au atenuat răspunsul presor la angiotensina II la animalele de testat. Modelarea moleculară a arătat că acidul imidazol-5-acetic ar putea fi exploatat pentru a imita mai îndeaproape farmacoforul angiotensinei II. Primul agent de succes care a fost dezvoltat prin această metodă este losartanul. Ulterior, alți patru agenți au fost introduși pe piața din SUA. Aceștia tind să fie derivați de bifenilmetil care posedă anumite fragmente

acide, care pot interacționa cu diferite poziții pe receptor, la fel ca substratul, angiotensina II.

0 BLOCANTE ANGIOTENSINEI II

PRODUSE

Losartan. Losartanul, 2-butil-4-clor-1-[^-(o-1H-tetra-zol-5-il-fenil)benzil]imidazol-5-metanol sare monopotasică (Cozarr), a fost primul imidazol nonpeptidic care a fost introdus ca antagonist al angiotensinei II activ pe cale orală cu specificitate ridicată pentru AT1. Atunci când este administrat la pacienți, suferă un metabolism extins de primă trecere, 5-metanolul fiind oxidat la un acid carboxilic. Acest metabolism este mediat de izoenzimele CYP 2C9 și 3A4. Metabolitul 5-metanol este de aproximativ 15 ori mai puternic decât compusul hidroxil părinte. Deoarece compusul hidroxil părinte are afinitate pentru receptorul AT1, strict vorbind, nu este un promedicament.13

Candesartan. Candesartan, (+)-1-[[(ciclohexiloxi)carbonil]-oxi]etil 2-etoxi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-benzimidazol-7-carboxilat (Atacand), ca și cel mai probabil, posedă un rol al acidului losar, care are cel mai probabil un rol tetrazol. în legarea de receptorul angiotensinei II în mod similar cu grupările acide ale angiotensinei II. De asemenea, sistemul imidazol a fost înlocuit cu un benzimidazol care posedă un ester în poziția 7. Acest ester trebuie hidrolizat la acidul liber. Din fericire, această conversie are loc destul de ușor din cauza carbonatului din lanțul lateral ester. Acest lucru facilitează atât de mult hidroliza esterului încât conversia în acid liber are loc în timpul absorbției din tractul gastrointestinal.

Irbesartan. Irbesartanul, 2-butil-3-[[29-(1H-tetrazol-5-il)[1,19-bifenil]-4-il]metil]1,3-diazaspiro[4,4]non-1en-4-onă (Avapro), ca și losartanul, posedă sistemul tetrazol acid, care joacă cel mai probabil un rol similar cu grupul angioten al acidului II. receptorul angiotensinei II. În plus, sistemul bifenil care servește la separarea tetrazolului de azotul alifatic este încă prezent. O diferență majoră în acest agent este că nu posedă lanțul lateral acid. Chiar și așa, irbesartanul are o bună afinitate pentru receptorul angiotensinei II datorită legăturii de hidrogen cu fragmentul carbonil al sistemului amidic. De asemenea, acest agent special nu necesită activare metabolică așa cum o face candesartanul.

Telmisartan. Telmisartanul, acidul 4'-[(1,4'-dimetil-2'-propil [2,6'-bi-1H-benzimidazol]-1'-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxilic (Micardis), nu pare să aibă nicio relaţie structurală cu această clasă, dar există de fapt o mulţime de alte agenţi chimici în arhitectură. Prima şi cea mai semnificativă diferenţă este înlocuirea sistemului tetrazol acid cu un acid carboxilic simplu. Acest acid, ca şi tetrazolul, joacă un rol în legarea receptorilor. A doua diferenţă este lipsa unui acid carboxilic în apropierea azotului imidazol care contribuie, de asemenea, la legarea receptorilor.14 Ca şi în cazul irbesartanului, totuşi, nu este nevoie ca acest grup să fie acid, ci, mai degrabă, să fie unul care să participe la legarea receptorului. Al doilea inel imidazol, la fel ca o bază purinică din acidul dezoxiribonucleic (ADN), se poate lega de hidrogen cu receptorul de angiotensină II.

Olmesartan. Olmesartan medoxomil, (5-metil-2-oxo-

1,3-dioxol-4-il)metil-5-(2-hidroxipropan-2-il)-2-

Olmesartan medoxomil

propil-3-[[4-[2-(2H-tetrazol-5-il)fenil]fenil]metil] imidazol-4-carboxilat (Benicar, Olmetec) foloseşte sistemul inelar de tetrazol ca sistem acid, care participă la legarea receptorilor.14 Atunci când este administrat unui pacient, medicamentul este rapid şi complet bioactivat prin hidromilozitate prin esterdoi în timpul absorbţiei de ester. tractului gastrointestinal. Odată ce promedicamentul este convertit la forma activă, practic nu mai are loc nici un alt metabolism. În septembrie 2007, Food and Drug Administration (FDA) a aprobat utilizarea sa ca produs combinat cu blocantul canalelor de calciu amlodipină pentru gestionarea hipertensiunii arteriale. Acest produs combinat este vândut sub numele comercial Azor.

Valsartan. Valsartanul, A-(1-oxopentil)-A-[[2'-(1 H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-L-valină (Diovan), ca şi losartanul, posedă sistemul tetrazol acid, care joacă cel mai probabil un rol similar cu cel al receptorului angiotenilor II, angiotenului II, angiotenului. În plus, sistemul bifenil care serveşte la separarea tetrazolului de azotul alifatic este încă prezent. În plus, există un lanţ lateral de acid carboxilic în porţiunea de valină care serveşte şi la legarea la receptorul angiotensinei II.15

O INHIBITORI DE RENINA

Renina este o enzimă circulantă care este secretată de rinichi ca răspuns la scăderea ratei de filtrare glomerulară, care este de obicei rezultatul unui volum scăzut de sânge. Este o proteină cu 340 de aminoacizi care participă la sistemul renină-angiotensină. Este responsabil pentru scindarea angiotensinogenului, care este produs în ficat, la angiotensină I. După cum sa indicat anterior în acest capitol, angiotensina I este transformată în angiotensină II, care joacă un rol important în reglarea tensiunii arteriale, printre alte evenimente fiziologice. Inhibitorii reninei au utilitate în gestionarea bolilor cardiovasculare precum hipertensiunea arterială şi insuficienţa cardiacă datorită capacităţii lor de a reduce influenţa asupra sistemului renină-angiotensină prin biosinteza redusă a angiotensinei II şi a altor intermediari bioactivi.16

Deşi acest medicament ţintă a fost investigat de mai bine de 30 de ani, el reprezintă prima nouă clasă de agenţi antihipertensivi activi pe cale orală şi se alătură a cel puţin alte şapte clase de medicamente antihipertensive. Celelalte clase, aşa cum sunt descrise în capitolul 19, includ diuretice, ^-blocante, blocante jB, blocante ale canalelor de calciu, precum şi cele discutate în acest capitol şi includ inhibitori ai ECA, ARA şi antagonişti ai receptorilor de aldosteron.

PRODUSE

Aliskiren. Aliskiren, (25,45,55,75)-5-amino-A-(2-carbamoil-2-metil-propil)-4-hidroxi-7-{[4-metoxi-3-(3-metoxipropoxi)fenil]metil}-8-metil-2-propan-2-il-nonanamida), este inhibitorul introdus pe piața SUA pentru prima dată pe piața de Tek17renina. A fost aprobat de FDA în 2007 pentru gestionarea hipertensiunii arteriale. Denumirea comercială pentru aliskiren în Regatul Unit este Rasilez.

O ANTAGONISTI ALDOSTERONII

Antagoniştii aldosteronului sunt, după cum sugerează şi numele, antagonişti ai receptorului la receptorul mineralcorticoid. Antagonismul acestor receptori inhibă resorbţia sodiului în tubul distal al nefronului, care, la rândul său, interferează cu schimbul de sodiu/potasiu, reducând excreţia urinară de potasiu. În general, acest lucru are ca rezultat un efect diuretic slab şi scade volumul de muncă cardiac. Agenţii care blochează aldosteronul pot fi utilizaţi în tratarea hipertensiunii arteriale sau a insuficienţei cardiace. Cei doi agenţi aprobaţi pentru utilizare în Statele Unite sunt spironolactona (Aldactone) şi eplerenona (Inspra) şi sunt discutaţi mai detaliat în capitolul diuretic al acestui manual.

Sistemul renină-angiotensină joacă un rol important în reglarea tensiunii arteriale. Din acest motiv, această cale cuprinde conversia unei secvenţe de aproximativ 400 de aminoacizi într-o decapeptidă, apoi la octapeptidă activă biologic şi este o ţintă excelentă pentru terapia medicamentoasă pentru gestionarea hipertensiunii. Descrieţi proteina iniţială şi conversia acesteia în metabolit activ biologic. Asiguraţi-vă că includeţi enzimele implicate în conversia proteinei şi a peptidelor.

inhibitor de renina

antagonist al aldosteronului

Mai multe răspunsuri sunt corecte.

3. Deşi agentul reprezentat mai jos (losartan [Cozaar]) are unele efecte farmacologice, unul dintre metaboliţii săi este raportat a fi mai puternic. Identificaţi metabolitul şi descrieţi producţia acestuia.

REFERINȚE

Tigerstedt, R. şi Bergman, PG: Scand. Arc. Physiol. 8:223, 1898.

Page, F. şi Helmer, OA: J. Exp. Med. 71:29, 1940.

Skeggs, L., Marsh, WH, Kahn, JR, şi colab.: J. Exp. Med. 99:275, 1954.

Moreau, P., Laplante, M.-A., Beaucage, P., et al.: HHandb. Exp. Pharmacol. 163:149, 2004.

Jackson, EK: În Hardman, JG şi Limbird, LE (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, a 10-a ed. New York, Macmillan, 2001, p. 809-841.

Ceconi, C., Francolini, G., Olivares, A., et al.: Eur. J. Pharmacol. 577:1, 2007.

Shapiro, R. şi Riordan, JF: Biochemistry 23:5225, 1984.

Ehlers, MR şi Riordan, JF: Biochemistry 30:7118, 1991.

Levens, NR, Peach, MJ şi Carey, RM: Circ. Res. 48:157, 1981.

Jordan, J., Tank, J., Diedrich, A., şi colab.: Hypertension 36:e3, 2000.

Aulakh, GK, Sodhi, RK şi Singh, M.: Life Sci. 81:615, 2007.

Li, YC: Current Opinion in Investigational Drugs 8:750, 2007.

Schmidt, B., Drexler H. şi Schieffer B.: Am. J. Cardiovasc. Drugs 4:361, 2004.

Le, MT, Pugsley, MK, Vauquelin, G., şi colab.: Br. J. Pharmacol. 151:952, 2007.

de Gasparo, M., şi Whitebread, S.: Regul. Pept. 59:303, 1995.

Venkata, C. şi Ram, S.: J. Clin. Hipertens. 9:615, 2007.

Sealey, JE şi Laragh, JH: Am. J. Hipertens. 20(5):587, 2007.

Agenţi cardiovasculari

STEPHEN J. CUTLER

Proteinele, agenţii cardiovasculari, descriu rolul pe care îl joacă diferitele entităţi chimice în controlul bolilor cardiovasculare. Acest capitol descrie agenţii utilizaţi în tratamentul

anginei, aritmiilor cardiace, hipertensiunii, disfuncţiei erectile, hiperlipidemiilor şi tulburărilor de coagulare a sângelui. Pentru ca farmaciştii să fie buni practicieni, este necesar să înţeleagă fiziopatologia bolilor cardiovasculare şi agenţii utilizaţi pentru tratarea acestor sindroame.

Tratamentul şi terapia bolilor cardiovasculare au suferit schimbări dramatice începând cu anii 1950. Datele arată că din 1968 şi până în anii 1990, a existat o scădere vizibilă a mortalităţii din cauza bolilor cardiovasculare. Bazele progreselor în controlul bolilor de inimă au fost (a) o mai bună înţelegere a stării bolii, (b) dezvoltarea agenţilor terapeutici eficienţi şi (c) tehnici inovatoare de intervenţie medicală pentru tratarea problemelor sistemului cardiovascular.

Medicamentele discutate în acest capitol sunt folosite pentru acţiunea lor asupra inimii sau a altor părţi ale sistemului vascular, pentru a modifica debitul total al inimii sau distribuţia sângelui către sistemul circulator. Aceste medicamente sunt utilizate în tratamentul anginei, aritmiilor cardiace, hipertensiunii arteriale, hiperlipidemiilor şi tulburărilor de coagulare a sângelui. Acest capitol include, de asemenea, o discuţie despre agenţii hipoglicemici, hormoni tiroidieni şi medicamente antitiroidiene.

O AGENŢI ANTIANGINOSI ŞI VASODILATORI

Majoritatea bolilor coronariene sunt cauzate de depozitele de ateroame în intima arterelor mari şi mijlocii care deservesc inima. Procesul se caracterizează printr-un debut insidios al episoadelor de disconfort cardiac cauzate de ischemie din aprovizionarea inadecvată cu sânge a ţesuturilor. Angina pectorală (angina pectorală), principalul simptom al bolii cardiace ischemice, este caracterizată printr-o durere severă constrictivă în piept, care iradiază adesea de la precordiu la umărul stâng şi în josul braţului. Sindromul a fost descris din 1772, dar abia în 1867 a fost introdus nitritul de amil pentru ameliorarea simptomatică a anginei pectorale.1 Se credea la acea vreme că durerea anginoasă era precipitată de creşterea tensiunii arteriale şi că utilizarea nitritului de amil reduce atât tensiunea arterială, cât şi, concomitent, munca necesară inimii. Mai târziu, s-a acceptat în general că nitriţii ameliorează angina pectorală prin dilatarea arterelor coronare şi că modificările în activitatea inimii au avut o importanţă doar secundară. Ştim acum că vasele de sânge coronariene din inima aterosclerotică sunt deja dilatate şi că dozele obişnuite de medicamente dilatatoare nu măresc semnificativ aportul de sânge a inimii; în schimb, durerea anginoasă este ameliorată printr-o reducere a consumului cardiac de oxigen.2

Deşi vasodilatatoarele sunt utilizate în tratamentul anginei, o înţelegere mai sofisticată a răspunsului hemodinamic la aceşti agenţi a extins utilitatea lor clinică pentru alte afecţiuni cardiovasculare. Datorită capacităţii lor de a reduce rezistenţa vasculară periferică, vasodilatatoarele, inclusiv organonitraţii, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) şi agenţii de blocare a receptorilor de angiotensină, sunt utilizate pentru a îmbunătăţi debitul cardiac la unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă (ICC).

Circulaţia coronariană furnizează sânge ţesuturilor miocardice pentru a menţine funcţia cardiacă. Poate reacţiona la cerinţele în schimbare ale inimii prin dilatarea vaselor de sânge pentru a furniza suficient oxigen şi alţi nutrienţi şi pentru a elimina metaboliţii. Metabolismul miocardic este aproape exclusiv aerob, ceea ce face ca fluxul sanguin să fie esenţial pentru susţinerea proceselor metabolice ale inimii. Această cerere este satisfăcută eficient de inima normală, deoarece extrage o proporţie relativ mare din oxigenul furnizat acesteia de către circulaţia coronariană. Fluxul sanguin coronarian depinde puternic de metabolismul miocardic, care la rândul său este afectat de munca efectuată de inimă şi de eficienţa inimii. Sistemul coronarian are în mod normal o capacitate de rezervă care îi permite să răspundă prin vasodilataţie pentru a satisface nevoile inimii în timpul activităţii intense a organismului.

Ateroscleroza coronariană, una dintre cele mai răspândite boli cardiovasculare, se dezvoltă odată cu vârsta şi poate duce la o reducere a capacităţii de rezervă a sistemului coronarian. Cel mai adesea are ca rezultat stenoză multiplă şi îngreunează pentru sistemul coronarian să satisfacă în mod adecvat nevoile de oxigen ale inimii care apar în timpul exerciţiilor fizice sau constrângerii emoționale. Fluxul sanguin coronarian insuficient (ischemie miocardică) în faţa cererii crescute de oxigen produce angina pectorală.

Scopul principal în prevenirea şi ameliorarea anginei este limitarea necesarului de oxigen al inimii, astfel încât cantitatea de sânge furnizată de arterele stenozate să fie adecvată. Esterii nitraţi, cum ar fi nitroglicerina, scad tensiunea arterială şi, la rândul lor, reduc activitatea ventriculului stâng. Această acţiune este produsă de efectul vasodilatator puternic al nitraţilor asupra sistemului arterial şi, într-o măsură şi mai mare, asupra sistemului venos. Rezultatul este reducerea presiunii de umplere cardiacă şi a dimensiunii ventriculare. Aceasta reduce munca necesară ventriculului şi scade cerinţele de oxigen, permiţând sistemului coronarian să satisfacă cerinţele de oxigen ale ţesutului miocardic şi să amelioreze durerile anginoase.

Metabolismul miocardic intermediar

Metabolismul energetic de către ţesutul inimii oferă o aprovizionare adecvată cu compuşi de fosfat cu energie ridicată pentru a înlocui adenozin trifosfatul (ATP) care este consumat continuu în contracţie, schimb de ioni prin membrane şi alte procese care necesită energie. Din cauza ratei ridicate de turnover a ATP în muşchiul inimii, este necesară o rată corespunzătoare de producţie de ATP în mitocondrii.

Metabolismul miocardic normal este aerob, iar rata de utilizare a oxigenului este paralelă cu cantitatea de ATP sintetizată de celule.3 Acizii graşi liberi (FFA) sunt principalul combustibil pentru ţesutul miocardic, dar lactatul, acetatul, acetoacetatul şi glucoza sunt, de asemenea, oxidaţi în dioxid de carbon şi apă. Un volum mare al celulei miocardice este format din mitocondrii în care fragmentele cu două atomi de carbon din descompunerea FFA sunt metabolizate prin ciclul Krebs. Dinucleotidele reduse de flavină şi nicotinamidă

formate prin acest metabolism sunt reoxidate de lanţul de transport electronic din cauza prezenţei oxigenului (Fig. 19.1). În inima hipoxică sau ischemică, lipsa oxigenului inhibă funcţia lanţului de transport electronic şi determină o acumulare de coenzime reduse de flavină şi nicotinamidă. Ca rezultat, acizii graşi sunt transformaţi în lipide, mai degrabă decât oxidaţi. Pentru a compensa acest lucru, consumul de glucoză şi glicogenoliza cresc, dar piruvatul rezultat nu poate fi oxidat; în schimb, este transformat în lactat. O mare pierdere a eficienţei apare ca urmare a schimbării metabolismului miocardic de la căile aerobe la cele anaerobe. În mod normal, din oxidarea a 1 mol de glucoză se formează 36 moli de ATP, dar numai 2 moli se formează din glicoliza acesteia. Această mare pierdere a rezervelor de energie ridicată în timpul hipoxiei limitează astfel capacitatea funcţională a inimii în condiţii de stres şi se reflectă prin producerea de durere anginoasă.

Nitrovazodilatatoare

RELAXAREA MUSCHILOR NETETI

Activitatea contractilă a tuturor tipurilor de muşchi (netede, scheletice) este reglată în primul rând de fosforilarea reversibilă a miozinei. Miozina muşchiului neted constă din două lanţuri grele (greutate moleculară [MW] 200.000 fiecare) care sunt încolăciţi pentru a produce o coadă filamentoasă. Fiecare lanţ greu este asociat cu două perechi de lanţuri uşoare (MW 20.000 şi 16.000) care servesc drept substraturi pentru proteine kinaze independente de calciu şi calmodulin în procesul de contracţie. Împreună cu actina (MW 43.000), ei participă la o cascadă de evenimente biochimice care fac parte din procesele de contracţie şi relaxare musculară (Fig. 19.2).

Nucleotidele ciclice, adenozin monofosfat ciclic (cAMP) şi, în special, guanozin monofosfat ciclic (cGMP) joacă un rol important în reglarea tensiunii musculare netede. cAMP este mediatorul asociat cu proprietăţile relaxante ale muşchilor netezi ale medicamentelor precum agoniştii -adrenergici. Activează protein kinazele care fosforilează miozin kinaza cu lanţ uşor (MLCK). Fosforilarea MLCK inactivează această kinază şi împiedică acţiunea ei cu Ca2+ şi calmodulină pentru a fosforilează miozina, care interacţionează cu actina pentru a determina contracţia muşchiului neted (Fig. 19.2).

Activitatea cGMP în relaxarea muşchilor netezi este afectată de agenţii exogeni şi endogeni. Se sugerează4 că nitrovasodilatatorii suferă o transformare metabolică în

celulele musculare netede vasculare pentru a forma oxid nitric (NO). NO mediază relaxarea muşchilor netezi prin activarea guanilat-ciclazei pentru a creşte concentraţiile intracelulare de cGMP. cGMP activează protein kinazele care pot regla nivelurile libere de Ca2+ în celula musculară şi pot provoca relaxarea muşchiului neted prin fosforilarea MLCK.

Un gaz radical liber de scurtă durată, NO este distribuit pe scară largă în organism şi joacă un rol important prin efectul său prin cGMP asupra vascularizaţiei musculare netede. Este sintetizat în celula endotelială vasculară din aminoacidul semiesenţial L-arginina de către NO sintetaza. După producerea în celulă, difuzează către celula musculară netedă, unde activează enzima guanilat ciclază, ceea ce duce la o creştere a cGMP şi apoi la relaxarea

musculară (Fig. 19.3). Factorul de relaxare derivat din endoteliu (EDRF), eliberat de celula endotelială pentru a media proprietăţile sale de relaxare a muşchilor netezi prin cGMP, este identic cu NO.

Inhibitorii fosfodiesterazelor cAMP şi cGMP provoacă, de asemenea, relaxarea muşchilor netezi. Aceşti inhibitori cresc nivelurile celulare de cAMP şi cGMP prin prevenirea hidrolizei lor la AMP şi, respectiv, GMP. Medicamente precum papaverina (vezi capitolul 17), teofilina (vezi capitolul despre

Nitrovazodilatatoare
Celule endoteliale

V

NU

GC* <—— Guanilat ciclază (GC)

GTP 1 > cGMP

MLCK* < MLCK 1 > MLCK-PO4

Figura 19.3 • Mecanismul nitrovasodilatatoarelor. Oxidul nitric (NO) format în muşchiul neted din nitrovazodilatatoare sau din celulele endoteliale (EDRF) activează guanilat ciclaza (GC*). GC* activează protein kinazele dependente de cGMP care fosforilează miozin-kinaza cu lanţ uşor (MLCK), provocând inactivarea acesteia şi relaxarea musculară ulterioară (vezi şi Fig. 19.2).

Diureticele) şi sildenafilul (acest capitol), care relaxează muşchiul neted, fac acest lucru în parte prin inhibarea fosfodiesterazelor.

METABOLISMUL NITROVASODILATORILOR

După administrarea orală, nitraţii organici sunt metabolizaţi rapid de ficat, rinichi, plămâni, mucoasa intestinală şi ţesutul vascular. Absorbţia bucală reduce distrugerea hepatică imediată a nitraţilor organici deoarece doar 15% din debitul cardiac este livrat la ficat; aceasta permite un nivel circulant tranzitoriu dar eficient al nitratului organic intact înainte ca acesta să fie inactivat.5

Nitraţii organici, nitriţii, compuşii nitrozoşi şi o varietate de alte substanţe care conţin azot, cum ar fi nitroprusiatul de sodiu, provoacă în cea mai mare parte efectele lor farmacologice prin generarea sau eliberarea de NO in situ. Într-un anumit fel, aceste medicamente sunt privite ca „agenţi de înlocuire” pentru NO endogen generat de calea NO sintazei din arginină. Mecanismele prin care medicamentele vasodilatatoare eliberează NO au devenit mai bine înţelese recent. Tabelul 19.1 arată starea de oxidare a diverşilor compuşi nitrozil care sunt obişnuiţi în medicamentele nitrovazodilatatoare. O caracteristică comună a acestor medicamente este că eliberează azot sub formă de NO şi conţin azot într-o stare de

oxidare mai mare de +3 (cum s-ar întâmpla în amoniac, amine, amide şi majoritatea compuşilor biologici de azot). Azotul din NO are o stare de oxidare de +2. Compuşi precum nitroprusiatul, nitrozoaminele şi nitrotiolii cu stări de oxidare de +3 eliberează NO pe cale neenzimatică. Deşi eliberarea lor spontană de NO este printr-un mecanism necunoscut, aceasta implică doar o reducere cu un electron, care poate apărea la expunerea acestor substanţe chimice la diverşi agenţi reducători din ţesutul membranelor musculare netede vasculare. Nitriţii organici, cum ar fi nitritul de amil, reacţionează cu grupările tiol disponibile pentru a forma 5-nitrozotioli instabili, care se descompun rapid în NO prin scindarea omoloitică a legăturii lor S-N. La muşchiul neted de la mamifere, acest lucru se va întâmpla aproape exclusiv cu glutationul ca cel mai abundent compus tiolic.6

Acţiunea farmacodinamică a nitroglicerinei este precedată de modificări metabolice care urmează diverse căi. Biotransformarea nitroglicerinei în dinitraţi şi

TABELUL 19.1 Substanţe vasodilatatoare nitrozil şi starea lor de oxidare

Retipărit din Harrison, DG, and Bates, JM: Circulation 87:1462, 1993, cu permisiunea American Heart Association.

creşterea cGMP intracelulară precede relaxarea vasculară. Compuşii care conţin sulfhidril, cum ar fi cisteina, reacţionează chimic cu nitraţii organici pentru a forma ioni de nitriţi anorganici. Eliberarea de NO dintr-un nitrat organic, cum ar fi nitroglicerina, pare să se producă în trepte, implicând etape neenzimatice şi enzimatice. Deoarece nitroglicerina necesită o reducere cu trei electroni pentru a elibera NO, tiolii pot fi implicaţi în proces. Nitroglicerina se poate descompune neenzimatic prin interacţiunea cu diferiţi tioli, cum ar fi cisteina sau N-acetilcisteina, care pot fi prezente în ţesut, pentru a forma un intermediar nitrozotiol înainte de a suferi transformarea enzimatică pentru a elibera NO. De asemenea, nitroglicerina eliberează uşor NO prin acţionarea asupra unui sistem enzimatic ataşat de membrana suprafeţei celulare a muşchiului neted. Procesul poate include glutation-S-transferaze, care convertesc nitroglicerina într-un nitrit vasoinactiv, care apoi poate elibera NO pe cale neenzimatică.

ESTERII ACIZILOR AZOTOSI SI NITRICI

Acizii anorganici, precum acizii organici, vor forma esteri cu un alcool. Din punct de vedere farmaceutic, cei importanţi sunt sulfatul, nitriţii şi nitraţii. Acidul sulfuric formează sulfaţi organici, dintre care sulfatul de metil şi sulfatul de etil sunt exemple.

Esterii acidului azot (HNO_2) se pot forma cu uşurinţă dintr-un alcool şi HNO_2. Procedura obişnuită este de a amesteca nitritul de sodiu, acidul sulfuric şi alcoolul. Nitriţii organici sunt în general lichide foarte volatile care sunt doar puţin solubile în apă, dar solubile în alcool. Preparatele care conţin apă sunt foarte instabile din cauza hidrolizei.

Nitraţii şi nitriţii organici şi nitriţii anorganici au utilitatea lor principală în profilaxia şi tratamentul anginei pectorale. Au o aplicaţie mai limitată în tratarea astmului, spasmului gastrointestinal şi a anumitor cazuri de migrenă. Aplicarea lor poate fi privită ca terapie cauzală, deoarece acţionează prin substituirea unui factor endogen, producţia sau eliberarea de NO, care poate fi afectată în circumstanţe fiziopatologice asociate cu disfuncţia ţesutului endotelial. Nitroglicerina (trinitrat de gliceril) a fost unul dintre primii membri ai acestui grup care a fost introdus în medicină şi rămâne un membru important al grupului. Varierea structurii chimice a nitraţilor organici produce diferenţe în ceea ce priveşte viteza de debut, durata acţiunii şi potenţa (Tabelul 19.2). Deşi numărul de grupări de ester azotat poate varia de la două la şase sau mai mult, în funcţie de compus, nu există o relaţie directă între numărul de grupe de nitrat şi nivelul de activitate.

Se pare că cu cât coeficientul de partiţie ulei/apă al medicamentului este mai mare, cu atât este mai mare potenţa. Orientarea grupurilor din moleculă poate afecta, de asemenea, potenţa. Lipofilitatea compusului care conţine oxid de azot produce un răspuns mult mai lung de acţiune vasodilatatoare. Esterul foarte lipofil nitroglicerina pătrunde în membrana celulară, permiţând formarea continuă de NO în interiorul celulei. Acelaşi efect pare să apară pentru nitroprusiatul de sodiu, compuşii nitrozoşi şi alţi esteri organici de nitraţi şi nitriţi.4

ACŢIUNEA ANTIANGINOSA A NITROVASODILATORILOR

Acţiunea nitraţilor sublinguali cu acţiune scurtă în ameliorarea anginei pectorale este complexă. Deşi nitraţii sublinguali relaxează muşchiul neted vascular şi dilată arterele coronare ale oamenilor normali, există o mică îmbunătăţire a fluxului sanguin coronarian atunci când aceste substanţe chimice sunt administrate persoanelor cu boală coronariană. Nitroglicerina este un agent antianginos eficient deoarece determină redistribuirea fluxului sanguin coronarian în regiunile ischemice ale inimii şi reduce necesarul de oxigen al miocardului. Acest din urmă efect este produs de o reducere a tonusului venos care rezultă din efectul vasodilatator al nitraţilor şi de o acumulare de sânge în venele periferice, care are ca rezultat o reducere a volumului ventricular, a volumului sistologic şi a debitului cardiac. De asemenea, provoacă reducerea rezistenţei periferice în timpul contracţiilor miocardice. Efectele vasodilatatoare combinate determină o scădere a activităţii cardiace şi reduc necesarul de oxigen.

PRODUSE

Nitrit de amil, Farmacopeea Statelor Unite (USP). Nitritul de amil, nitritul de izopentil [(CH3)2CHCH2CH2ONO], este un amestec de nitriţi de amil izomeri, dar este în principal nitritul de izoamil. Poate fi preparat din alcool amilic şi HNO2 prin mai multe proceduri. De obicei, nitritul de amil este eliberat sub formă de ampul şi utilizat prin inhalare sau pe cale orală în soluţie de alcool. În prezent, este recomandat pentru tratarea otrăvirii cu cianură; deşi nu este cel mai bun antidot, nu necesită injecţii intravenoase.

Nitritul de amil este un lichid gălbui cu un miros eteric şi un gust înţepător. Este volatil şi inflamabil la temperatura camerei. Vaporii de azotit de amil formează un amestec exploziv în aer sau oxigen. Inhalarea vaporilor poate implica pericole clare de explozie dacă este prezentă o sursă de aprindere, deoarece atât temperatura camerei, cât şi cea a corpului sunt în intervalul de inflamabilitate al amestecurilor de azotit de amil fie cu aer, fie cu oxigen. Este aproape insolubil în apă, dar este miscibil cu solvenţii organici. Nitritul se va descompune şi în acid valeric şi acid azotic.

Nitroglicerina. Trinitratul de gliceril este esterul trinitrat al glicerolului şi este listat ca disponibil sub formă de tablete în USP. Se prepară prin adăugarea cu grijă de glicerină la un amestec de acizi sulfuric azotic şi fumos. Această reacţie este exotermă, iar amestecul de reacţie trebuie răcit la 10°C şi 20°C.

Esterul este un ulei incolor, cu gust dulce, arzător. Este doar puţin solubil în apă, dar este solubil în solvenţi organici.

h2c—ono2

HC ONO2

h2c—ono2

Nitrogard Nitrolingual Nitrobid Nitroglyn Nitroglyn Nitrobid IV Tridil

Nitrodur

Nitrodisc

Minitran

Deponit Transderm-Nitro

Nitroglicerina este utilizată pe scară largă ca exploziv în dinamită. O soluţie de ester, dacă este vărsată sau lăsată să se evapore, va lăsa un reziduu de nitroglicerină. Pentru a preveni o explozie a reziduului, esterul trebuie descompus prin adăugarea de alcali. Chiar şi aşa, materialul distribuit este atât de diluat încât riscul de explozie nu există. Are o puternică acţiune vasodilatatoare şi, deoarece este absorbită prin piele, este predispusă să provoace dureri de cap în rândul lucrătorilor asociate cu fabricarea sa. Această penetrare transdermică este motivul pentru care nitroglicerina este utilă într-o formulare de plasture. În medicină, are acţiunea tipică nitriţilor, dar acţiunea sa se dezvoltă mai lent şi are o durată mai lungă. Dintre toate medicamentele vasodilatatoare coronariene cunoscute, nitroglicerina este singura capabilă să stimuleze producţia de circulaţie colaterală coronariană şi singura capabilă să prevină infarctul miocardic experimental prin ocluzie coronariană.

Anterior, se credea că nitraţii sunt hidrolizaţi şi reducţi în organism la nitriţi, care apoi au scăzut tensiunea arterială. Acest lucru nu este adevărat, însă. Mecanismul de vasodilataţie a nitroglicerinei prin formarea ei de NO este descris anterior.

Instabilitatea comprimatelor de nitroglicerină a fost raportată în tabletele sublinguale turnate.8 Tabletele, deşi uniforme atunci când au fost fabricate, şi-au pierdut potenţa atât din cauza volatilizării nitroglicerinei în materialele înconjurătoare din recipient, cât şi a migrării intercomprimate a ingredientului activ. Nitroglicerina poate fi stabilizată în tablete turnate prin încorporarea unui agent de „fixare" cum ar fi polietilen glicol 400 sau polietilen glicol 4000.9 În plus faţă de tabletele sublinguale, medicamentul a fost formulat într-un aerosol lingual la fel de eficient pentru pacienţii care au probleme cu dizolvarea preparatelor sublinguale din cauza membranelor mucoase uscate. Preparatele transdermice de nitroglicerină par a fi mai puţin eficiente decât alţi nitraţi cu acţiune prelungită, deoarece absorbţia din piele este variabilă.

Tetranitrat de eritritil diluat, USP. Tetranitrat de eritritol, 1,2,3,4-butanetetrol, tetranitrat (R*, S*)-(Cardilat), este esterul tetranitrat al eritritolului şi acidului azotic. Se prepară într-un mod analog celui utilizat pentru nitroglicerină. Rezultatul este un material solid, cristalin. Acest ester este, de asemenea, foarte exploziv şi este diluat cu lactoză sau alţi diluanţi inerţi adecvaţi pentru a permite manipularea în siguranţă; este uşor solubil în apă şi solubil în solvenţi organici.

h2c—ono2

hc—ono2

HC ONO2

h2c—ono2

Tetranitrat de eritritil (cardilat)

Tetranitratul de eritritil necesită puţin mai mult timp decât nitroglicerina pentru a-şi produce efectul, care este de durată mai lungă. Este util atunci când este justificată o dilatare vasculară uşoară, graduală şi prelungită. Medicamentul este utilizat în tratamentul şi ca profilaxie împotriva atacurilor de angină pectorală şi pentru a reduce tensiunea arterială în hipertonia arterială.

Tetranitratul de eritritil produce o reducere a preîncărcării cardiace ca urmare a strângerii sângelui pe partea venoasă a sistemului circulator prin acţiunea sa vasodilatatoare. Această acţiune are ca rezultat o scădere a tensiunii arteriale pe partea arterială în timpul situaţiilor stresante şi este un factor important în prevenirea precipitării crizelor anginoase.

Tetranitrat de pentaeritritol diluat, USP. Tetranitrat de pentaeritritol, tetranitrat de 2,2-bis (hidroximetil)-1,3-propandiol (Peritrat, Pentritol), este un material cristalin alb, cu un punct de topire de 140°C. Este insolubil în apă, uşor solubil în alcool şi uşor solubil în acetonă. Medicamentul este un ester al acidului azotic al alcoolului

tetrahidric pentaeritritol şi este un exploziv puternic. În consecinţă, este diluat cu lactoză, manitol sau alţi diluanţi inerţi adecvaţi pentru a permite manipularea în siguranţă.

h2c—ono2

eu

o2noh2c—c—ch2ono2

h2c—ono2

Tetranitrat de pentaeritritol (peritrat) (Pentritol)

Relaxează mușchiul neted al vaselor mai mici din arborele vascular coronarian. Tetranitratul de pentaeritritol este utilizat profilactic pentru a reduce severitatea și frecvența atacurilor anginoase și este de obicei administrat în preparate cu eliberare susținută pentru a crește durata de acțiune.

Dinitrat de izosorbid diluat, USP. Dinitrat de izosorbid, dinitrat de 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (Isordil, Sorbitrate), apare sub formă de pulbere albă, cristalină. Solubilitatea sa în apă este de aproximativ 1 mg/mL.

Dinitrat de izosorbid

(Isordil)

Mononitrat de izosorbid

(ISMO Imdur)

Această moleculă îi lipsește una dintre substituțiile nitro

Dinitratul de izosorbid, ca tabletă sublinguală sau masticabilă, este eficient în tratamentul sau profilaxia atacurilor anginoase acute. Când se administrează sublingual, efectul începe în aproximativ 2 minute, cu o durată de acțiune mai scurtă decât atunci când se administrează pe cale orală. Comprimatele orale nu sunt eficiente în episoadele anginoase acute; debutul acțiunii variază de la 15 la 30 de minute. Calea principală de metabolizare implică denitrarea în izosorbid 5-mononitrat. Acest metabolit are un timp de înjumătățire mult mai lung decât dinitratul de izosorbid părinte. Ca atare, acest metabolit special este comercializat sub formă de tablete care are o biodisponibilitate excelentă, cu mult mai puțin metabolism de prim pasaj decât dinitratul de izosorbid. Isosorbida este comercializată ca terapie combinată cu hidralazină sub denumirea comercială BiDil, special pentru afro-americanii cu CHF.

Antagoniști de calciu

MUSCUL DE CUPLARE EXCITAȚIE-CONTRACȚIE

Stimularea celulei cardiace iniţiază procesul de excitare, care a fost legat de fluxurile de ioni prin membrana celulară. Depolarizarea ţesutului din atriile inimii este mediată de doi curenţi ionici direcţionaţi spre interior. Când potenţialul celulei cardiace îşi atinge pragul, canalele ionice din membrană sunt deschise, iar Na+ intră în celulă prin canalele ionice. Aceste canale dau naştere curentului rapid de sodiu care este responsabil pentru faza de creştere rapidă, faza 0, a potenţialului de acţiune ventricular (Fig. 19.4). Al doilea curent este cauzat de activarea lentă a unui canal ionic Ca2+ de tip L care permite mişcarea Ca2+ în celulă. Acest „canal lent" contribuie la menţinerea fazei de platou (faza 2) a potenţialului de acţiune cardiacă. Înţelegem acum că Ca2+ care intră cu potenţialul de acţiune iniţiază o a doua eliberare şi mai mare de Ca2+ din reticulul sarcoplasmatic din celulă. Această eliberare secundară de Ca2+ este suficientă pentru a iniţia procesul contractil al muşchiului cardiac.

30

1 1 1 1—

TIMP (ms) 100 200 300 400

R

Figura 19.4 • Reprezentarea schematică a potenţialului de acţiune al membranei, aşa cum este înregistrată dintr-o fibră Purkinje, şi o electrogramă înregistrată dintr-o fibră ventriculară izolată. Potenţialul de repaus al membranei este de 90 mV faţă de exteriorul fibrei. În punctul depolarizării, are loc o schimbare rapidă (faza 0) la o valoare mai pozitivă. Fazele de la 0 la 4 indică fazele de depolarizare şi repolarizare. Reţineţi că fazele 0 şi 3 ale potenţialului de acţiune al membranei corespund în timp cu inscripţia undelor QRS şi, respectiv, T a electrogramei locale.

Contracţia muşchilor cardiaci şi a altor muşchi apare ca urmare a unei reacţii între actină şi miozină. Spre deosebire de muşchiul vascular neted, procesul contractil din muşchiul cardiac implică un complex de proteine (troponine I, C şi T şi tropomiozină) ataşate miozinei, care modulează interacţiunea dintre actină şi miozină. Ionii liberi de Ca2+ se leagă de troponina C, descoperind locuri de legare pe molecula de actină şi permiţând interacţiunea cu miozina, provocând contracţia muşchiului. Diagrama schematică din figura 19.5 prezintă succesiunea evenimentelor.10 Contracţia muşchiului neted vascular, ca şi cea a muşchiului cardiac, este reglată de concentraţia ionilor de Ca2+ citoplasmatici. Mecanismul prin care se efectuează contracţia, totuşi, include o kinază dependentă de calciu şi calmodulină, spre deosebire de un complex troponină-tropomiozină sensibil la Ca2+ (Fig. 19.2). Efectul de activare depinde de un alt tip de reacţie. Ca2+ citosolic liber crescut din

celulele musculare netede vasculare se leagă de o proteină de legare cu afinitate ridicată, calmodulină.

STIMUL > Ca2+

| - membrana celulara

Ca2+ (eliberat din sarcoplasmă

| recicul)

Complex troponin 0 Ca2+

Interacţiunea actină + miozină

Contractia musculara

Figura 19.5 • Secvenţa evenimentelor care arată cuplarea excitaţie-contracţie în muşchiul cardiac.

CANALEI IONICE ŞI CALCIUL

Ionii de calciu joacă un rol important în reglarea multor procese celulare, cum ar fi transmisia sinaptică şi contracţia musculară. Rolul calciului în aceste funcţii celulare este ca un al doilea mesager, de exemplu, reglarea enzimelor şi canalelor ionice. Intrarea Ca2+ extracelular în citosolul celulelor miocardice şi eliberarea Ca2+ din locurile de stocare intracelulară este importantă pentru iniţierea contracţiilor miocardului. În mod normal, concentraţia de Ca2+ în lichidul extracelular este în intervalul milimolar, în timp ce concentraţia intracelulară de Ca2+ liber este mai mică de 10 _7 M, chiar dacă concentraţia celulară totală poate fi de 10_3 M sau mai mare. Cea mai mare parte a Ca2+ este stocată în organele intracelulare sau strâns legat de proteinele intracelulare. Ca2+ liber necesar pentru a satisface cerinţele unei contracţii rezultate dintr-un stimul poate rezulta din activarea canalelor de calciu pe membrana celulară şi/sau eliberarea de calciu din depozitele interne legate. Fiecare dintre aceste metode de creştere a Ca2+ citosol liber implică canale care sunt selective pentru ionul de calciu. Blocanţii canalelor de calciu reduc sau previn creşterea ionilor liberi de calciu citosol, interferând cu transportul ionilor de calciu prin aceşti pori.

Calciul este unul dintre cele mai comune elemente de pe pământ. Majoritatea calciului implicat în sistemele biologice apare sub formă de hidroxiapatită, o structură statică, stabilizatoare, precum cea găsită în oase. Calciul rămas este ionic (Ca2+). Calciul ionic funcţionează ca un regulator biochimic, mai des în interiorul celulei. Importanţa ionilor de calciu pentru funcţiile fiziologice a fost realizată mai întâi de Ringer, care a observat în 1883 rolul Ca2+ în contractilitatea cardiacă.

Compoziţia ionică a citosolului din celulele excitabile, inclusiv celulele cardiace şi musculare netede, este controlată în mare măsură de membrana plasmatică, care împiedică mişcarea

liberă a ionilor de-a lungul acestei bariere. În membrane sunt prezente canale purtătoare de ioni care se deschid ca răspuns fie la o modificare a potenţialului de membrană, fie la legarea unui ligand. Canalele sensibile la calciu includ (a) schimbător de Na+ la Ca2+, care transportă trei ioni de Na+ în schimbul unui Ca2+; (b) un canal de Ca2+ dependent de tensiune, care oferă calea de intrare a Ca2+ pentru excitaţie şi contracţie în celulele cardiace şi musculare netede şi este punctul central al agenţilor de blocare a canalelor utilizaţi în medicină; şi (c) canale de Ca2+ operate de receptor mediate de legarea ligandului la receptorii de membrană, cum ar fi în acţiunea epinefrinei asupra receptorului ^-adrenergic. Membrana sarcolemei din interiorul celulei are, de asemenea, canale conductoare de ioni care facilitează mişcarea ionilor de Ca2+ din locaţiile de stocare din reticulul sarcoplasmatic.

Au fost identificate patru tipuri de canale de calciu, care diferă ca locaţie şi funcţie: (a) tipul L, situat în muşchii scheletici, cardiaci şi netezi, care provoacă contracţia celulelor musculare; (b) tipul T, găsit în celulele stimulatoare cardiace, provocând intrarea Ca2+, inactivat la potenţiale mai negative şi mai rapid decât tipul L; (c) tip N, găsit în neuroni şi care acţionează în eliberarea transmiţătorului; şi (d) tip P, situat în celulele Purkinje, dar a cărui funcţie este necunoscută în acest moment.

Antagoniştii de calciu acţionează numai pe canalul de tip L pentru a produce efectele lor farmacologice. Canalele L sunt numite aşa deoarece odată ce membrana a fost depolarizată, acţiunea lor este de lungă durată. Odată ce membrana a fost depolarizată, canalele L trebuie fosforilate pentru a se deschide.

Deşi există asemănări între canalele de calciu de tip L care există în muşchiul cardiac şi neted, există diferenţe distincte între cele două. Canalele L cardiace sunt activate prin stimularea ^-adrenergică printr-un proces de fosforilare dependent de cAMP,11 în timp ce canalele L din muşchiul neted pot fi reglate de sistemul de inozitol fosfat legat de activarea fosfolipazei C cuplată cu proteina G, legată de receptor12.

BLOCANTE DE CANALE DE CALCIU

Canalul de calciu de tip L, asupra căruia acţionează blocanţii canalelor de calciu, constă din cinci subunităţi diferite, denumite a1, rv2, ft, y şi 5. Subunitatea a1 asigură porul central al canalului (Fig. 19.6). Blocanţii canalelor de calciu pot fi împărţiţi în mod convenabil în trei clase chimice diferite ale medicamentelor prototip care au fost utilizate: fenilalchilamine (verapamil), 1,4-dihidropiridine (nifedipină) şi benzotiazepine (diltiazem). Aceşti compuşi prototip sunt uneori numiţi „prima generaţie" de blocanţi ai canalelor de calciu, deoarece două dintre grupurile de clase de medicamente au fost extinse prin introducerea unei „a doua generaţii" de analogi mai puternici (Tabelul 19.3).

Antagoniştii specifici ai canalului de Ca2+ verapamil, nifedipină şi diltiazem interacţionează în locuri specifice ale proteinei canalului de calciu. Aceşti blocanţi nu oclud canalul fizic, ci se leagă de site-urile din canal, deoarece pot promova atât activarea canalului, cât şi antagonismul. Afinitatea pentru site-urile de legare de pe canal variază, în funcţie de starea canalului. Canalul poate exista fie în stare deschisă (O), în repaus (R), fie în stare inactivată (I), iar echilibrul dintre ele este determinat de frecvenţa stimulului şi de potenţialul de membrană (Fig. 19.7). Verapamil

Figura 19.7 • Reprezentarea schematică a unui canal ionic existent într-un echilibru de stări de repaus (R), deschis (O) și inactivat (I).

şi diltiazem nu se leagă de un canal în stare de repaus, doar după ce canalul a fost deschis. Sunt blocanţi ionizaţi, solubili în apă, de intrare în Ca2+ care ajung la locurile lor de legare prin calea hidrofilă atunci când canalul este deschis. Verapamilul şi diltiazem sunt dependente de utilizare (adică, activitatea lor de blocare a Ca2+ este o funcţie de frecvenţa contracţiilor). O creştere a frecvenţei contracţiilor determină o reducere, mai degrabă decât o creştere, a contracţiilor. Nifedipina este o moleculă neutră la pH fiziologic şi poate provoca interferenţe cu Ca2+ în stare deschisă sau închisă. În stare închisă, nifedipina poate traversa stratul dublu fosfolipidic pentru a ajunge la locul său de legare datorită solubilităţii sale în lipide.

EFECTELE CARDIOVASCULARE ALE BLOCANTELOR CANALEILOR IONICE DE CALCI

Toţi antagoniştii de Ca2+ deja dezvoltaţi sunt vasodilatatori. Vasodilataţia este rezultatul decuplării mecanismului contractil al muşchiului neted vascular, care necesită Ca2+. Tonusul muscular al arterei coronare este redus la oamenii sănătoşi, dar este deosebit de pronunţat într-o stare de spasm coronarian. Rezistenţa arteriolelor periferice este mai redusă decât paturile venoase. Efectul vasodilatator al acestor medicamente stă la baza utilizării lor în controlul anginei şi hipertensiunii arteriale.13

Deşi verapamilul, nifedipina şi diltiazem pot provoca vasodilataţie, ele nu sunt la fel de eficiente în blocarea canalelor de Ca2+ găsite în diferite ţesuturi. Fenilalchilamina verapamil şi benzotiazepină diltiazem au acţiuni atât cardiace, cât şi vasculare. Aceste medicamente au activitate antiaritmică, antianginoasă şi antihipertensivă. Acestea deprimă reţeaua neuronală cardiacă şi, prin urmare, încetinesc automatitatea nodului sinusal, prelungesc conductanţa nodale atrioventriculară (AV) şi scad contractilitatea miocardică, precum şi reduc rezistenţa vasculară periferică pentru a preveni spasmul vascular coronarian. Nifedipina şi alte 1,4-dihidropiridine sunt mai eficiente în a provoca vasodilataţie decât în afectarea stimulatorului cardiac şi a răspunsurilor la tensiune în inimă. Acest lucru este deosebit de important deoarece selectivitatea apare ca o consecinţă a stărilor de boală.

Muşchiul neted hipertensiv este mai sensibil la blocanţii canalelor de Ca2+ decât ţesutul normotensiv.14 Acest lucru face ca verapamilul şi diltiazemul să fie mai utile în afecţiunile ischemice, deoarece au un efect mai profund asupra canalelor de calciu ale muşchilor cardiaci.15

Inhibarea influxului de Ca2+ în ţesutul cardiac de către antagoniştii de Ca2+ este, de asemenea, baza pentru utilizarea acestor medicamente ca agenţi antiaritmici. Blocanţii canalelor Ca2+ atenuează automatitatea dependentă de Ca2+ în celulele stimulatoare cardiace obişnuite din nodul sinoatrial (SA) şi deprimă originea focarelor ectopice. Antagoniştii de calciu pot bloca căile de reintrare în ţesutul miocardic, o componentă integrală a aritmiilor. Numeroase efecte secundare la nivelul inimii, cum ar fi bradicardia, contractilitatea cardiacă scăzută şi conductanţa AV redusă, sunt cauzate de activitatea de blocare a canalelor de Ca2+.

PRODUSE

Verapamil. Verapamilul, 5-[(3,4-dimetoxifenetil)metilamino]-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-izopropilvalerononitril (Calan, Isoptin), a fost introdus în 1962 ca vasodilatator coronarian şi este prototipul antagoniştilor de Ca2+ utilizaţi în bolile cardiovasculare. Este utilizat în tratamentul anginei pectorale, aritmiilor din sindroamele miocardice ischemice şi aritmiilor supraventriculare.

Efectul major al verapamilului este asupra canalului lent de Ca2+. Rezultatul este o încetinire a conducerii AV şi a ratei sinusurilor. Această inhibare a potenţialului de acţiune inhibă un membru al circuitului de reintrare despre care se crede că stă la baza majorităţii tahicardiilor supraventriculare paroxistice care utilizează nodul AV ca punct de reintrare. Este clasificat ca un medicament antiaritmic de clasa IV (vezi „Clasele de medicamente antiaritmice" mai târziu în acest capitol). Din punct de vedere hemodinamic, verapamilul provoacă o modificare a preîncărcării, postîncărcării, contractilităţii, frecvenţei cardiace şi fluxului sanguin coronarian. Medicamentul reduce rezistenţa vasculară sistemică şi tensiunea arterială medie, cu efecte minore asupra debitului cardiac.

Verapamilul este un compus sintetic care prezintă o uşoară similitudine structurală cu papaverină. Poate fi separat în izomerii săi optic activi, dintre care enantiomerul levogitor este cel mai puternic. Se absoarbe rapid după administrarea orală. Medicamentul este metabolizat rapid şi, ca urmare, are o biodisponibilitate scăzută. Ficatul este locul principal al metabolismului de primă trecere, formând mai multe produse. Etapa metabolică preferenţială implică N-dealchilare, urmată de O-demetilare şi conjugarea ulterioară a produsului înainte de eliminare. Metaboliţii nu au activitate biologică semnificativă. Verapamilul are un timp de înjumătăţire prin eliminare de aproximativ 5 ore.

Calea parcursă de un blocant al canalelor de Ca2+, cum ar fi verapamilul, către paralele ale site-ului său receptor, care s-au observat cu mulţi agenţi antiaritmici de tip anestezic local. Se crede că verapamilul, la fel ca majoritatea blocanţilor canalelor de Ca2+, traversează membrana celulară într-o formă neîncărcată pentru a obţine acces la locul său de acţiune pe partea intracelulară a membranei. Datele arată o afinitate mai mare a verapamilului şi a altor blocanţi ai canalelor Ca2+ faţă de starea inactivată a canalului.16

Clorhidrat de diltiazem. Clorhidratul de diltiazem, (+)-cis-3-(acetoxi)-5-[2(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxifenil)1,5-benzotiazepin-4(5H)ona clorhidrat (Cardizem), a fost dezvoltat şi introdus în Japonia ca agent cardiovascular. S-a observat dilatarea arterelor periferice şi a arteriolelor. Medicamentul creşte aportul de oxigen miocardic prin ameliorarea spasmului arterei coronare şi reduce cererea miocardică de oxigen prin scăderea ritmului cardiac şi reducerea supraîncărcării. Clorhidratul de diltiazem este utilizat la pacienţii cu angină variantă. Medicamentul are proprietăţi electrofiziologice similare cu cele ale verapamilului şi este utilizat în condiţii de tratament similare clinic ca agent antiaritmic, dar este mai puţin puternic.

(Adalat, Procardia), este un derivat de dihidropiridină care nu are nicio asemănare structurală cu ceilalţi antagonişti ai calciului. Nu este un nitrat, dar gruparea sa nitro este esenţială pentru efectul său antianginos.17 Ca clasă, dihidropiridinele posedă un inel piridinic central care este parţial saturat. Pentru aceasta, poziţiile 2 şi 6 sunt substituite cu o grupare alchil care poate juca un rol în durata de acţiune a agentului. În plus, poziţiile 3 şi 5 sunt grupări carboxilice care trebuie protejate cu o grupare funcţională ester. În funcţie de tipul de ester utilizat în aceste locuri, agentul poate fi distribuit în diferite părţi ale corpului. În cele din urmă, poziţia 4 necesită o substituţie aromatică care posedă o grupare atrăgătoare de electroni (adică CI sau NO2) în poziţia orto şi/sau meta.

Medicamentul este absorbit rapid şi aproape complet din tractul digestiv. Atinge nivelurile plasmatice maxime în decurs de 1 oră după administrarea în capsule gelatinoase. Formulările orale de pe piaţă sunt preparate cu eliberare susţinută care asigură niveluri plasmatice maxime la 3 până la 4 ore după administrare.

Clorhidratul de diltiazem este metabolizat intens după administrarea orală, prin metabolizare de prim pasaj. Ca urmare, biodisponibilitatea este de aproximativ 40% din doza administrată. Medicamentul suferă mai multe biotransformări, inclusiv deacetilare, O- şi ^-demetilări oxidative şi conjugarea metaboliţilor fenolici. Dintre diferiţii metaboliţi (Fig. 19.8), doar metabolitul primar, deacetildiltiazem, este activ farmacologic. Deacetildiltiazem are aproximativ 40% până la 50% din potenţa compusului de bază.

Nifedipină. Ester dimetilic 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilat de nifedipină

Prototipul acestei clase, nifedipina, are proprietăţi vasodilatatoare periferice puternice. Inhibă canalul de calciu dependent de tensiune din muşchiul neted vascular, dar are un efect deprimant direct mic sau deloc asupra nodurilor SA sau AV, chiar dacă inhibă curentul de calciu în ţesuturile cardiace normale şi izolate. Nifedipina este mai eficientă la pacienţii ale căror episoade anginoase sunt cauzate de vasospasm coronarian şi este utilizată în tratamentul anginei vasospastice, precum şi al anginei pectorale clasice. Datorită proprietăţilor sale vasodilatatoare puternice, este utilizat la pacienţi selectaţi pentru a trata hipertensiunea arterială.

Nifedipina este absorbită eficient prin administrare orală sau bucală. O cantitate substanţială (90%) este legată de proteine. Disponibilitatea sistemică a unei doze orale de medicament poate fi de aproximativ 65%. Doi metaboliţi inactivi sunt produşii majori ai metabolismului nifedipinei şi se găsesc în echilibru unul cu celălalt (Fig. 19.9). Doar o urmă de nifedipină nemodificată se găseşte în urină.18

Amlodipină. Amlodipina, esterul 3-etil 5-metilic al acidului 2-[(2-aminoetoxi)metil]4-(2-clorfenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridindicarboxilic (Norvasc), este un derivat de generaţia a doua 1,4-dihiropiridină nifedipicalpină a moculeletopiridinei. La fel ca majoritatea derivaţilor de dihidropiridină de a doua generaţie, are o selectivitate mai mare pentru muşchiul neted vascular decât ţesutul miocardic, un timp de înjumătăţire mai lung (34 de ore) şi o inotropie mai puţin negativă decât nifedipina prototip. Amlodipina este utilizată în tratamentul anginei pectorale cronice stabile şi în tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale uşoare până la moderate. Este comercializat ca sare de acid benzen sulfonic (besilat). Amlodipina a fost aprobată în septembrie 2007 ca produs combinat cu olmesartan (Azor), un antagonist al receptorilor de angiotensină II (Capitolul 18), pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. Amlodipina este, de asemenea, comercializată ca terapie combinată cu atorvastatină sub denumirea comercială Norvasc pentru gestionarea colesterolului crescut şi a tensiunii arteriale crescute.

Amlodipină (Norvasc)

Felodipină. Felodipina, esterul metilic al acidului 4-(2,3-diclorfenil)-1,4-di-hidro-2,6-dimetil-3,5-piridindicarboxilic (Plendil), este un blocant al canalelor dihidropiridinei de a doua generație de tip nifedipină. Este mai selectiv pentru mușchiul neted vascular decât pentru țesutul miocardic și servește ca un vasodilatator eficient. Medicamentul este utilizat în tratamentul anginei pectorale și al hipertensiunii esențiale ușoare până la moderate. Felodipina, ca majoritatea dihidropiridinelor, prezintă un grad ridicat de legare la proteine și are un timp de înjumătățire cuprins între 10 și 18 ore.

Isradipină. Isradipina, esterul metil 1-metiletil al acidului 4-(4-benzofuranazil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridincarboxilic (DynaCirc), este un alt blocant al canalelor de tip dihidropiridină de a doua generație. Acest medicament, ca și ceilalți analogi de a doua generație, este mai selectiv pentru mușchiul neted vascular decât pentru țesutul miocardic. Este eficient în tratamentul anginei stabile, reducând frecvența atacurilor anginoase și necesitatea utilizării nitroglicerinei.

Clorhidrat de nicardipină. Clorhidratul de nicardipină, 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindi-carboxilic acid metil 2-[metil(fenilmetil)amino]etil ester clorhidrat (Cardene), este un dilatator mai puternic al vasodilatatoarelor sistemice, coronariene, cerebrale, cerebrale, moderate și severe, în tratamentul vaselor renale, moderate și severe. hipertensiune arterială. Medicamentul este, de asemenea, utilizat în tratarea anginei stabile.

Nimodipină. Nimodipina, esterul 2-metoxietil 1-metiletil al acidului 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridindicarboxilic (Nimotop), este un alt blocant al canalelor de calciu dihidropiridină, dar diferă prin aceea că dilată mai eficient vasele de sânge cerebrale decât alți derivați dihidropiridini. Acest medicament este indicat pentru tratamentul deficitelor neurologice asociate hemoragiei subarahnoidiene.

Nimodipină (Nimotop)

Nisoldipină. Studiile in vitro arată că efectele esterului metil 2-metilpropilic al acidului 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridincarboxilic (Sular) asupra proceselor contractile sunt selective, cu potență mai mare asupra mușchiului neted vascular decât asupra mușchiului cardiac.

Nisoldipina este puternic metabolizată, cu cinci metaboliți majori identificați. Ca și în cazul majorității dihidropiridinelor, izoenzima citocromului P450 (CYP) 3A4 este responsabilă în principal de metabolizarea nisoldipinei. Calea majoră de biotransformare pare să implice hidroxilarea lanțului lateral de ester izobutilic. Acest metabolit particular are aproximativ 10% din activitatea compusului de bază.

Nitrendipină. Nitrendipina, esterul metilic al acidului 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-3,5-piridincarboxilic (Baypress), este un blocant al canalelor dihidropiridinei de a doua generație de tip nifedipină. Este mai selectiv pentru mușchiul neted vascular decât pentru țesutul miocardic și servește ca un vasodilatator eficient. Medicamentul este utilizat în tratamentul hipertensiunii esențiale ușoare până la moderate.

Nitrendipină

(Baypress)

Clorhidrat de Bepridil. Clorhidratul de bepridil, clorhidratul de £-[(2-metilpropoxi)metil]-N-fenil-N-(fenilmetil)-1-pirolidineetilamină (Vascor), este un blocant al canalelor de tip alchilamină de a doua generație, care nu are legătură structural cu dihidropiridinele. Acțiunile sale sunt mai puțin specifice decât cele ale celor trei blocante de canale prototipice, verapamil, diltiazem și nifedipină. Pe lângă faptul că este un blocant al canalelor Ca2', inhibă fluxul de sodiu în țesutul cardiac și prelungește repolarizarea cardiacă, provocând bradicardie. Trebuie avută prudență dacă este administrată unui pacient cu hipokaliemie. Clorhidratul de bepridil este utilizat pentru angina pectorală stabilă. Medicamentul are un timp de înjumătățire de 33 de ore și este foarte legat de proteine (99%).

Blocant canale de sodiu

Ranolazină. Ranolazina, N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil]piperazin-1-il]acetamidă (Ranexa), este un medicament antianginos care a fost aprobat de Food and Drug Administration (FDA) în ianuarie 2006 pentru tratamentul anginei cronice. Se crede că ranolazina își provoacă efectele prin modificarea curentului de sodiu tardiv transcelular. Aceasta, la rândul său, modifică canalele de calciu dependente de sodiu în timpul ischemiei miocardice. Astfel, ranolazina previne indirect supraîncărcarea cu calciu care este asociată cu ischemia cardiacă. Ranolazina este metabolizată de enzimele citocromului CYP3A din ficat.19

Agenți antitrombotici

Activarea trombocitară și agregarea trombocitară joacă un rol important în patogeneza trombozelor. Acestea, la rândul lor, joacă un rol important în angina instabilă, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral și trombozele vasculare periferice. Deoarece multe boli cardiovasculare sunt asociate cu activarea trombocitelor, au fost investigați mulți agenți care posedă efecte antiplachetare sau antitrombotice. Aceasta a revoluționat medicina cardiovasculară, în care stentarea vasculară sau angioplastia pot fi utilizate fără a compromite hemostaza normală sau vindecarea rănilor. Deși majoritatea acestor agenți acționează prin mecanisme diferite, mulți dintre agenții mai noi sunt dezvoltați pentru a antagoniza receptorii GPIIb/IIIa ai trombocitelor.

Aspirină. Aspirina, acidul acetilsalicilic, are un efect inhibitor asupra agregării plachetare nu numai datorită capacității sale de a inhiba ciclooxigenaza (COX), ci și datorită capacității sale de a acetila enzima. Aspirina inhibă ireversibil COX (prostaglandin H sintaza), care este enzima implicată în transformarea arahidonatului în prostaglandină G2 și în cele din urmă a tromboxanului 2, un inductor al agregării plachetare. Mecanismul de acțiune al aspirinei include nu numai inhibarea în biosinteza tromboxanului 2, ci și capacitatea sa de a acetila reziduul de serină (529) din lanțul polipeptidic al prostaglandinei H sintetazei trombocitelor-1. Acest lucru explică de ce alți agenți antiinflamatori nesteroidieni care sunt capabili să inhibe enzima COX nu acționează ca antitrombotice - nu sunt capabili să acetileze această enzimă. Deoarece trombocitele nu pot sintetiza noi enzime, capacitatea aspirinei de a acetila COX durează pe toată durata de viață a trombocitelor (7-10 zile) și este, prin urmare, ireversibilă.

Dipiridamol. Dipiridamol, 2,2',2",2'"-[(4,8-di-1piperidinilpirimido[5,4-d]pirimidin-2,6-diil)dinitrilo]-tetrakizetanol (Persantine), poate fi utilizat pentru insuficiența coronariană și miocardică. Cu toate acestea, cea mai mare utilizare a sa astăzi este ca

antitrombotic la pacienţii cu valve cardiace protetice. Este o pulbere amară, galbenă, cristalină, solubilă în acizi diluaţi, metanol sau cloroform. O formulare care conţine dipiridamol şi aspirină (Aggrenox) este în prezent comercializată ca antitromobotic.

Dipiridamolul este un vasodilatator cu acţiune prelungită. Acţiunea sa vasodilatatoare este selectivă pentru sistemul coronarian; este indicat pentru terapia pe termen lung a anginei pectorale cronice. De asemenea, medicamentul inhibă adenozin deaminaza din eritrocite şi interferează cu absorbţia vasodilatatorului adenozinei de către eritrocite. Aceste acţiuni potenţează efectul prostaciclinei (PGI2), care acţionează ca un inhibitor al agregării trombocitelor.

Clopidogrel. Clopidogrel, metil (+)-(S)-a-(2-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-acetat sulfat (Plavix), este util pentru gestionarea preventivă a evenimentelor ischemice secundare, inclusiv infarctul miocardic, accident vascular cerebral şi deces vascular. Poate fi clasificată ca tienopiridină datorită sistemului său heterociclic. Mai mulţi agenţi care posedă acest sistem au fost evaluaţi ca potenţiali agenţi antitrombotici. Aceşti agenţi au un mecanism unic, prin aceea că inhibă receptorul purinergic localizat pe trombocite. În mod normal, nucleotidele acţionează ca agonişti asupra acestor receptori, care includ tipul P2Y. Două subtipuri de receptori P2Y (P2Y1 şi P2Y2) găsite pe trombocite, atunci când sunt stimulate de adenozin difosfat (ADP), provoacă agregarea trombocitelor. Clopidogrelul acţionează ca un antagonist al receptorului P2Y2. Este probabil un promedicament care necesită activare metabolică, deoarece studiile in vitro nu interferează cu agregarea trombocitelor. Deşi agregarea trombocitelor nu este observată în mod normal în primele 8 până la 11 zile după administrarea la un pacient, efectul durează câteva zile după întreruperea terapiei medicamentoase. Spre deosebire de alte tienopiridine utilizate în prezent, clopidogrelul nu reduce în mod serios numărul de celule albe din sânge şi, prin urmare, monitorizarea de rutină a numărului de celule albe din sânge nu este necesară în timpul tratamentului.

Clopidrogel

(Plavix)

Ticlopidină. Ticlopidina, 5-[(2-clorfenil)metil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno [3,2-c]piridină clorhidrat (Ticlid), este utilă în reducerea evenimentelor cardiace la pacienții cu angină instabilă și evenimente cerebrovasculare în prevenirea secundară a accidentului vascular cerebral. Aparține clasei de tienopiridine și a facilitat dezvoltarea clopidogrelului. Unul dintre dezavantajele acestui agent este profilul său de efecte secundare, care include neutropenia, iar pacienții cărora li se administrează acest antitrombotic ar trebui să li se monitorizeze nivelurile din sânge. Mecanismul său de acțiune este similar cu cel al clopidogrelului, prin aceea că inhibă receptorii purinergici de pe trombocite.

Ticlopidină

(Ticlid)

RECEPTORI GPIIB/IIIA

Situat pe trombocite este un loc care servește la recunoașterea și legarea fibrinogenului. Acest situs este o glicoproteină dimerică care permite fibrinogenului să se lege, conducând la etapa finală a agregării trombocitelor. Receptorul trebuie activat înainte de a se asocia cu fibrinogenul, iar acest lucru poate fi realizat de trombină, colagen sau tromboxan A2 (TXA2). Odată ce receptorul este activat, cel mai probabil fibrinogenul se leagă de trombocite prin secvențele arginină-glicină-acid aspartic (RGD) la resturile 95-96-97 și 572-573-574 ale lanțului "-a fibrinogenului". Această caracteristică specială a fost utilizată în proiectarea antagoniștilor nonpeptidici care imită sistemul RGD în care o distanță de 15 până la 17 (16-18 atomi) separă gruparea amină a argininei și oxigenul carbonil al acidului aspartic.

Eptifibatidă. Eptifibatida (Integrilin) este o heptapeptidă ciclică sintetică care acționează ca un antagonist al receptorilor GPIIb/IIIa, determinând astfel inhibarea agregării trombocitelor. Structura sa se bazează pe produsul natural barbourin, o peptidă izolată din veninul unui șarpe cu clopoței pigmeu (Sistrurus milarud barbouri). Ca parte a structurii, există o secvență RGD care se poate lega de receptorul RGD găsit pe trombocite și blochează capacitatea acestuia de a se lega de fibrinogen. Acest agent este utilizat în tratamentul anginei instabile și pentru intervențiile coronariene angioplastice.

Tirofiban. Tirofibanul este o nonpeptidă care pare să nu aibă legătură chimică cu eptifibatida, dar are de fapt multe asemănări. Arhitectura chimică încorporează un sistem care imită fragmentul RGD care este prezent în eptifibatidă. Acest lucru poate fi

observat la distanța dintre azotul din ciclul piperidinic, care imită azotul bazic al argininei în secvența RGD și acidul carboxilic, care imită acidul aspartatului în secvența RGD. Azotul bazic și acidul carboxilic al tirofibanului sunt separate de aproximativ 15 până la 17 (16-18 atomi). Aceasta este distanța optimă observată în secvența RGD a receptorului de trombocite. Tirofibanul este util în tratarea infarctului miocardic fără undă Q și a anginei instabile.

Abciximab. Abciximab (ReoPro) este un anticorp monoclonal cu fragment Fab himeric care se poate lega de receptorul GPIIa/IIIb al trombocitelor și poate bloca capacitatea fibrinogenului de a se asocia cu trombocitele. Acest lucru duce la o agregare mai mică a trombocitelor. Abciximab este util în tratarea anginei instabile și ca adjuvant la intervenția coronariană percutanată (PCI). Timpul de înjumătățire al abciximabului este de aproximativ 30 de minute, în timp ce efectele sale atunci când sunt legate de GPIIa/IIIb pot dura până la 24 de ore. Un dezavantaj semnificativ al utilizării abciximabului constă în costul său, care este de aproximativ 1.500 USD pentru o singură doză.

Medicamente oantiaritmice

Aritmiile cardiace sunt cauzate de o tulburare a conducerii impulsului prin tesutul miocardic, de tulburari de formare a impulsului sau de o combinatie a acestor factori. Agenţii antiaritmici utilizaţi cel mai frecvent afectează conducerea impulsurilor prin modificarea vitezei de conducere şi a duratei perioadei refractare a ţesutului muscular al inimii. De asemenea, deprimă depolarizarea diastolică spontană, determinând o reducere a automatismului prin focare ectopice.

Mulţi agenţi farmacologici sunt disponibili pentru tratamentul aritmiilor cardiace. Agenţii precum oxigenul, potasiul şi bicarbonatul de sodiu ameliorează cauza de bază a unor aritmii. Alţi agenţi, cum ar fi digitalicul, propranololul, fenilefrina, edrofoniul şi neostigmina, acţionează asupra sistemului cardiovascular prin afectarea muşchiului inimii sau asupra nervilor autonomi ai inimii. În cele din urmă, există medicamente care modifică mecanismele electrofiziologice care provoacă aritmii. Ultimul grup de medicamente este discutat în acest capitol.

În ultimele 5 decenii, cercetările asupra ţesuturilor cardiace normale şi, în cadrul clinic, asupra pacienţilor cu tulburări de ritm şi conducere au scos la lumină informaţii despre geneza aritmiilor cardiace şi modul de acţiune al agenţilor antiaritmici. În plus, au fost dezvoltate teste de laborator pentru a măsura nivelurile sanguine ale medicamentelor antiaritmice, cum ar fi fenitoina, disopiramida, lidocaina, procainamida şi chinidina, pentru a ajuta la evaluarea farmacocineticii acestor agenţi. Ca rezultat, este posibil să se menţină nivelurile plasmatice la starea de echilibru ale acestor medicamente, ceea ce permite clinicianului să utilizeze aceştia şi alţi agenţi mai eficient şi cu o siguranţă mai mare. Nicio altă intervenţie clinică nu a fost mai eficientă în reducerea mortalităţii şi morbidităţii în unităţile de îngrijire coronariană.

Electrofiziologie cardiacă

Inima depinde de integrarea sincronă a transmisiei impulsurilor electrice şi a răspunsului ţesutului miocardic pentru a-şi îndeplini funcţia de pompă. Când impulsul este eliberat din nodul SA, excitarea ţesutului cardiac are loc într-o manieră ordonată printr-o răspândire a impulsului prin fibrele automate specializate din atrii, nodul AV şi reţeaua de fibre Purkinje din ventriculi. Această răspândire a impulsurilor produce un model electrocardiografic caracteristic care poate fi echivalat cu potenţialele predictibile ale membranei celulelor miocardice şi fluxurile de Na+ şi K+ în şi în afara celulei.

O singură fibră din ventriculul unei inimi intacte, în timpul fazei diastolice (vezi faza 4, Fig. 19.4), are un potenţial de membrană (potenţial de repaus) de 90 mV. Acest potenţial este creat de concentraţiile diferenţiale de K+ şi Na+ în lichidul intracelular şi extracelular. Un sistem de transport activ (pompă) pe membrană este responsabil pentru concentrarea K+ în interiorul celulei şi menţinerea unor concentraţii mai mari de Na+ în lichidul extracelular. Depolarizarea diastolică este cauzată de o scădere a curentului ionic K+ în ţesutul extracelular şi de o scurgere lentă spre interior de Na+ până la atingerea potenţialului de prag (60-55 mV). În acest moment, curentul de sodiu din interior creşte brusc şi are loc o undă de autopropagare pentru a finaliza procesul de depolarizare a membranei. Celulele stimulatoare cardiace posedă această proprietate, care se numeşte automatitate. Această rată maximă de depolarizare (MRD) este reprezentată de faza 0 sau potenţialul de acţiune în vârf (Fig. 19.4).

Forma, durata, nivelul potenţialului de repaus şi amplitudinea potenţialului de acţiune sunt caracteristice pentru diferite tipuri de celule miocardice. Rata de creştere a răspunsului (faza 0) este legată de nivelul potenţialului membranei în momentul stimulării şi a fost denumită receptivitate membranei. Potenţialele mai puţin negative produc pante mai mici ale fazei 0 şi se caracterizează prin timpi de conducere mai lenţi. Spike faza 0 al nodului SA corespunde inscripţiei undei P pe electrocardiogramă (Fig. 19.10). Repolarizarea este împărţită în trei faze. Cea mai mare cantitate de repolarizare este reprezentată de faza 3, în care există un flux pasiv de ioni K+ în afara celulei. Repolarizarea de fază 1 este cauzată de un aflux de ioni Cl_. În timpul fazei 2, are loc o mică mişcare spre interior a ionilor de Ca2+ printr-un mecanism de canal lent despre care se crede că este important în procesul de cuplare a excitaţiei cu contracţia. Procesul de repolarizare determină durata

Figura 19.10 • Electrocardiograma normală. (Din Ganong, WF: Review of Medical Physiology, a 9-a ed. San Francisco, Lange Medical Publications, 1985.)

a potenţialului de acţiune şi este reprezentată de intervalul QT. Durata potenţialului de acţiune este direct legată de perioada refractară a muşchiului cardiac.

Mecanismele aritmiilor

Înţelegerea actuală a mecanismelor electrofiziologice responsabile de originea şi perpetuarea aritmiilor cardiace este cauzată de formarea alterată a impulsurilor (adică modificarea automatităţii), conducerea alterată sau ambele, care acţionează simultan din diferite locaţii ale inimii. Generarea impulsurilor cardiace în inima normală este de obicei limitată la ţesuturile specializate care se depolarizează spontan şi iniţiază potenţialul de acţiune. Aceste celule sunt situate în atriul drept şi sunt denumite nodul SA sau celulele stimulatoare cardiace. Deşi depolarizarea electrică spontană a celulelor stimulatoare cardiace SA este independentă de sistemul nervos, aceste celule sunt inervate atât de fibre simpatice, cât şi de fibre parasimpatice, care pot determina creşterea sau scăderea ritmului cardiac, respectiv. Alte celule speciale din inima normală care posedă proprietatea automatităţii pot influenţa ritmul cardiac atunci când stimulatorul cardiac normal este suprimat sau când apar modificări patologice la nivelul miocardului pentru a face din aceste celule sursa dominantă a ritmului cardiac (adică stimulatoarele cardiace ectopice). Automaticitatea stimulatoarelor cardiace secundare se poate dezvolta atunci când afectarea celulelor miocardice apare din cauza infarctului sau a toxicităţii digitalice, tonus vagal excesiv, eliberare excesivă de catecolamine din fibrele nervoase simpatomimetice către inimă sau chiar niveluri ridicate de catecolamine în plasmă. Dezvoltarea automatismului în celulele specializate, cum ar fi cel găsit în celulele atriale speciale, anumite celule nodului AV, mănunchiul de His şi fibrele Purkinje, poate duce la aritmii cardiace. Deoarece producerea de impulsuri ectopice este adesea cauzată de un defect în faza 4 spontană de depolarizare diastolică („unda T"), medicamentele care pot suprima această porţiune a ciclului de stimulare cardiacă sunt agenţi eficienţi pentru aceste tipuri de aritmie.

Aritmiile sunt cauzate şi de tulburări în conducerea impulsurilor şi modificări ale perioadei refractare a ţesutului miocardic. Intervenţia farmacologică se bazează pe aceste două proprietăţi. Fibrele Purkinje se ramifică într-o reţea de fibre întreţesute, în special în poziţiile lor cele mai îndepărtate. Aceasta creează mai multe căi în care un bloc unidirecţional într-o zonă localizată poate stabili mişcări circulare (circulare) de impuls microcelular sau macrocelular care reintră în fibrele miocardice şi creează o aritmie (Fig. 19.11). Blocul unidirecţional rezultă din localizat

Figura 19.11 • Mecanismul de reintrare a fibrelor Purkinje. A. Conducerea normală a impulsurilor prin dispunerea triunghiulară a fibrelor cardiace. B. Blocul unidirecţional de pe braţul stâng al secţiunii triunghiulare permite impulsului de a reintra în sistemul de conducere regional şi de a recicla.

TABELUL 19.4 Clase de medicamente antiaritmice

boala miocardică (infarcte) sau de la o modificare a dependenţei ţesutului faţă de fluxurile de Na+ care determină un timp de conducere mai lung şi permite repolarizarea ţesutului pentru a propaga impulsul retrograd.

Clase de medicamente antiaritmice

Medicamentele antiaritmice pot fi împărţite în patru clase separate, pe baza mecanismului lor de acţiune sau a modelului de efecte electrofiziologice produse asupra ţesutului cardiac. Tabelul 19.4 rezumă clasificarea în patru părţi a medicamentelor antiaritmice, aşa cum a fost propusă pentru prima dată de Vaughan Williams20 în 1970 şi extinsă în 1984.21 Reţineţi că medicamentele din aceeaşi categorie sunt plasate acolo deoarece demonstrează acţiuni clinice similare. Faptul că pacienţii nu răspund la un medicament din această clasă, totuşi, nu ar trebui să excludă utilizarea altor medicamente din aceeaşi clasă.22 În ciuda utilizării bine intenţionate a acestor agenţi, majoritatea medicamentelor antiaritmice au potenţialul de a agrava aritmia pe care o tratează (proaritmie). Proaritmia se dezvoltă dintr-o creştere a densităţii bătăilor ectopice unice şi este mai probabil să apară la pacienţii care au o disfuncţie a ventriculului stâng sau tahicardie ventriculară susţinută. Agenţii antiaritmici de clasa I (discutaţi în „Clasa I. Medicamente depresive membranare") sunt în special proaritmici la pacienţii cu infarct miocardic.

CLASA I. MEDICAMENTE DEPRESENTE MEMBRANE

Agenţii antiaritmici din clasa I sunt medicamente care au proprietăţi de stabilizare a membranei (adică, mută membranele la potenţiale mai negative). Medicamentele din această clasă acţionează asupra canalelor rapide Na+ şi interferează cu procesul prin care sarcina depolarizantă este transferată prin membrană. Se presupune că aceste medicamente se leagă de canalul Na+ şi îi blochează funcţia, prevenind conductanţa Na+ atâta timp cât medicamentul este legat. Medicamentele prototip din această clasă sunt chinidina şi procainamida. În anii 1970, mai multe medicamente au fost studiate pentru efectele lor antiaritmice. Cele mai multe dintre ele erau anestezice locale care au afectat canalele membranare Na+ şi au fost grupate într-o singură clasă (clasa I). Studiile asupra proprietăţilor antiaritmice ale acestor substanţe chimice au arătat că există suficiente diferenţe pentru a le plasa în subgrupe separate.22

Medicamentele antiaritmice de clasa I pot fi subdivizate în funcţie de relativa uşurinţă cu care se disociază de canalul ionic Na+. Medicamente din clasa IC, cum ar fi encainida,

Lorcainida şi moricizina sunt cei mai puternici agenţi de blocare a canalelor de sodiu din clasa I de medicamente antiaritmice. Ele se disociază încet de canalul Na+, determinând o încetinire a timpului de conducere a impulsului prin inimă. Medicamentele din clasa IB, care includ lidocaina, tocainida şi mexiletina, se disociază rapid de canalele Na+ şi, astfel, au cea mai scăzută potenţă ca blocante ale canalelor de sodiu. Ele produc puţine modificări, dacă nu există, în durata potenţialului de acţiune. Chinidina, procainamida şi disopiramida sunt medicamente care au o rată intermediară de disociere de canalele Na+. Aceştia sunt clasificaţi ca agenţi antiaritmici din clasa IA şi prelungesc perioada refractară a ţesutului cardiac pentru a determina încetarea aritmiilor.23

Studiile au arătat că canalele Na+ de pe membranele celulelor fibrelor Purkinje există în mod normal în cel puţin trei stări: R, odihnit, închis în apropierea potenţialului de repaus, dar capabil să fie deschis prin stimulare şi depolarizare; A, activat, permiţând ionilor Na+ să treacă selectiv prin membrană; iar eu, inactivat şi incapabil de a fi deschis (adică, inactiv).24 Afinitatea medicamentului antiaritmic pentru receptorul de pe canalul ionic variază în funcţie de starea canalului sau de potenţialul de membrană. Din această cauză, canalele ionice R, A şi I pot avea cinetici diferite de interacţiune cu medicamentele antiaritmice. O revizuire a literaturii recente arată că medicamentele antiaritmice au afinitate scăzută pentru canalele R, dar afinitate relativ mare pentru canalele A sau I sau ambele. Indiferent de starea canalului blocată de medicamentele antiaritmice de clasa I, rata de deblocare determină în mod direct cantitatea de depresie prezentă la frecvenţa cardiacă normală.

CLASA II. ^-AGENŢI DE BLOCARE ADENERGICĂ

^-Medicamentele blocante adrenergice produc efecte de stabilizare a membranei sau depresive asupra ţesutului miocardic. Cu toate acestea, proprietăţile lor antiaritmice sunt considerate a fi în principal rezultatul inhibării stimulării adrenergice a inimii. Principala proprietate electrofiziologică a acestor agenţi de blocare ^ este reducerea pantei de faza 4 a celulelor sinusale potenţiale sau stimulatoare cardiace ectopice, astfel încât ritmul cardiac să scadă şi tahicardiile ectopice fie sunt încetinite, fie sunt convertite în ritm sinusal.

CLASA III. PROLONGATORII DE REPOLARIZARE

Medicamentele din această clasă (de exemplu, amiodarona, bretylium, sotalol, ibutilidă, dofetilidă) provoacă mai multe modificări electrofiziologice diferite asupra ţesutului miocardic, dar au un efect comun, prelungirea potenţialului de acţiune, ceea ce creşte perioada de refractare efectivă a potenţialului de acţiune al membranei fără a modifica faza de depolarizare sau potenţialul de repaus al membranei. Medicamentele din această clasă îşi produc efectele prin mai mult de un mecanism. Sotalolul este un blocant al canalelor K+ şi are unele proprietăţi de blocare ^-adrenergice.2 Amiodarona şi bretilium, medicamente care prelungesc şi potenţialul de acţiune prin mijloace neclare, au şi proprietăţi de blocare a canalelor de Na+.

CLASA IV. BLOCANTE DE CANALE DE CALCI

Deşi nu toţi blocanţii canalelor de Ca2+ posedă activitate antiaritmică, unii membri ai acestei clase de medicamente antiaritmice (verapamil, diltiazem) blochează curentul lent spre interior al ionilor de Ca2+ în timpul fazei 2 a acţiunii membranei.

potenţial în celulele cardiace. De exemplu, medicamentul prototip din acest grup, verapamilul, blochează selectiv intrarea Ca2+ în celula miocardică. Acţionează asupra fibrelor cu răspuns lent găsite în nodul sinusal şi nodul AV, încetinind viteza de conducere şi crescând refractaritatea în nodul AV.

pH şi activitate

Acţiunea medicamentelor antiaritmice de tip anestezic local de clasa I este dependentă de pH şi poate varia în funcţie de fiecare medicament.25 Medicamentele antiaritmice sunt baze slabe, majoritatea având valori pKa cuprinse între 7,5 şi 9,5. La pH fiziologic de 7,40, aceste baze există într-un amestec de echilibru format atât din bază liberă, cât şi din formă cationică. Medicamentele ionizabile, cum ar fi lidocaina (pKa 7,86), au efecte electrofiziologice mai puternice în celulele miocardice ischemice decât normale. Această potenţare a fost atribuită parţial creşterii concentraţiei de H+ în zonele ischemice ale inimii. Acidoza creşte proporţia canalelor ionice Na+ ocupate de forma protonată a agentului antiaritmic. Cu toate acestea, efectul pH-ului asupra activităţii antiaritmice a medicamentelor poate fi complex, deoarece atât baza liberă, cât şi speciile cationice au fost propuse ca formă activă a unor medicamente. Forma neîncărcată a blocantului canalului Na+ poate pătrunde direct din faza lipidică a membranei celulare din jur pentru a bloca canalul.

Micile modificări ale pH-ului pot modifica eficacitatea acestor medicamente prin modificarea raportului molecular încărcat-neîncărcat în celulele miocardice. Acidoza externă celulei miocardice promovează forma cationică. Deoarece această specie nu se împarte în membrană la fel de uşor, debutul acţiunii acestor medicamente ar fi întârziat. Mai mult, concentraţia acestor medicamente în membrană ar fi redusă. Prin urmare, medicamentele care acţionează asupra canalului numai în stare inactivată (închisă) ar avea un efect redus în condiţiile acidotice. De asemenea, acidoza poate prelungi efectul acestor medicamente. Acidoza externă facilitează protonarea medicamentelor legate de receptor. Deoarece numai medicamentele neutre se pot disocia de canalele închise, recuperarea este prelungită prin acidoză.

Alcaloza tinde să hiperpolarizeze membrana celulară şi, prin urmare, reduce efectul medicamentelor antiaritmice. Din acest motiv, alcaloza promovează formarea mai multor agent antiaritmic cu bază liberă, crescând rata de recuperare din bloc. Sărurile inductoare de alcaloză, cum ar fi lactatul de sodiu, au fost folosite pentru a contracara toxicitatea cauzată de chinidina antiaritmică.

ANTIARITMICE CLASA I

Sulfat de chinidină, USP. Sulfatul de chinidină este sulfatul unui alcaloid obţinut din diferite specii de Cinchona şi hibrizii lor. Este un diastereoizomer dextrogiro al chininei. Sarea cristalizează din apă sub formă de dihidrat, sub formă de cristale fine, aciculare, albe. Sulfatul de chinidină conţine o grupare hidroximetil care serveşte ca o legătură între un ciclu de chinolină şi un fragment chinuclidină. Structura conţine doi azoţi bazici, dintre care azotul chinuclidnic este baza mai puternică (pKa 10). Sulfatul de chinidină este amar şi sensibil la lumină. Soluţiile apoase sunt aproape neutre sau uşor alcaline. Este solubil în proporţie de 1% în apă şi mai puternic în alcool sau cloroform.

Sulfatul de chinidină este prototipul medicamentelor antiaritmice şi un agent antiaritmic de clasă IA conform clasificării Vaughan Williams. Reduce curentul de Na+ prin legarea canalelor ionice deschise (adică starea A). Scăderea intrării Na+ în celulele miocardice deprimă depolarizarea diastolică de faza 4 şi deplasează potenţialul prag intracelular către zero. Aceste acţiuni combinate diminuează frecvenţa spontană a ţesuturilor stimulatoare cardiace, deprimă automatitatea focarelor ectopice şi, într-o măsură mai mică, reduc formarea de impulsuri în nodul SA. Această ultimă acţiune duce la bradicardie. În timpul potenţialului de acţiune în vârf, sulfatul de chinidină scade permeabilitatea transmembranară la influxul pasiv de Na+, încetinind astfel procesul de depolarizare în faza 0, care scade viteza de conducere. Acest lucru este prezentat ca o prelungire a complexului QRS de electrocardiograme. Sulfatul de chinidină prelungeşte, de asemenea, durata potenţialului de acţiune, ceea ce duce la o creştere proporţională a intervalului QT. Este utilizat pentru a trata aritmiile ectopice supraventriculare şi ventriculare, cum ar fi bătăile premature atriale şi ventriculare, tahicardia atrială şi ventriculară, flutterul atrial şi fibrilaţia atrială.

Sulfatul de chinidină este utilizat cel mai frecvent ca preparat oral şi se administrează ocazional intramuscular. Sulfatul de chinidină care a fost absorbit din tractul gastrointestinal sau din locul injectării intramusculare este legat în proporţie de 80% de albumina serică.18 Medicamentul este preluat rapid din sânge de ţesuturile corpului; în consecinţă, în câteva minute se stabileşte un gradient de concentraţie substanţial. Debutul acţiunii începe în 30 de minute, cu efectul maxim atins în 1 până la 3 ore. Chinidina este metabolizată în principal în ficat prin hidroxilare, iar o cantitate mică este excretată de către ficat.26 Din cauza efectelor secundare grave şi apariţiei unor agenţi antiaritmici orali mai eficienţi, chinidina este acum utilizată mai puţin, cu excepţia pacienţilor selectaţi pentru terapia antiaritmică orală pe termen lung.

Gluconat de chinidină, USP. Gluconatul de chinidiniu (Duraquin, Quinaglute) apare ca o pulbere albă, inodoră, foarte amară. Spre deosebire de sarea sulfat, este liber solubilă în apă. Acest lucru este important deoarece există situaţii de urgenţă când starea pacientului şi necesitatea unui răspuns rapid fac calea de administrare orală inadecvată. Solubilitatea ridicată în apă a sării de gluconat, împreună cu un potenţial iritant scăzut, o fac valoroasă atunci când este necesară o formă injectabilă în aceste situaţii de urgenţă. Gluconatul de chinidină formează o soluţie apoasă stabilă. Când este utilizat pentru injecţie, conţine de obicei 80 mg/mL, echivalent cu 50 mg de chinidină sau 60 mg de sulfat de chinidină.

Poligalacturonat de chinidină. Poligalacturonatul de chinidină (Cardioquin) se formează prin reacţia chinidinei şi acidului poligalacturonic într-un mediu hidroalcoolic. Conţine echivalentul a aproximativ 60% chinidină. Această sare este doar puţin ionizată şi uşor solubilă în apă, dar studiile au arătat că, deşi doze echivalente de sulfat de chinidină dau mai devreme niveluri de vârf mai mari în sânge, se obţine un nivel sanguin mai uniform şi mai susţinut cu sarea poligalacturonat.

La mulţi pacienţi, acţiunea iritantă locală a sulfatului de chinidină în tractul gastrointestinal provoacă durere, greaţă, vărsături şi în special diaree, împiedicând adesea utilizarea orală în doze adecvate. Studiile cu sarea poligalacturonat nu au evidenţiat tulburări gastro-intestinale. Este disponibil sub formă de tablete de 275 mg. Fiecare comprimat este echivalentul a 200 mg de sulfat de chinidină sau 166 mg de alcaloid liber.

Clorhidrat de procainamidă, USP. Clorhidratul de procainamidă, /?-amino-M|2-(dictilamino)ctil|hcn/amidc monoclorhidrat, clorura de procainamidiu (Pronestyl, Procan SR), a apărut ca un medicament antiaritmic major. A fost dezvoltat în cursul cercetărilor pentru compuşi similari structural cu procaina, care au avut un efect limitat ca agent antiaritmic din cauza efectelor secundare ale sistemului nervos central (SNC) şi a acţiunii de scurtă durată cauzate de hidroliza rapidă a legăturii sale esterice de către esterazele plasmatice. Datorită structurii sale amidice, clorhidratul de procainamidă este, de asemenea, mai stabil în apă decât este procaina. Soluţiile apoase de clorhidrat de procainamidă au un pH de aproximativ 5,5. Un studiu cinetic al hidrolizei catalizate de acid a clorhidratului de procainamidă a arătat că acesta este neobişnuit de stabil la hidroliză în intervalul de pH 2 până la 7, chiar şi la valori ridicate.

27

temperaturile.27

Clorhidratul de procainamidă este metabolizat prin acţiunea A-acetiltransferazei. Produsul metabolizării enzimatice a clorhidratului de procainamide este A-acetilprocainamida (NAPA), care deţine doar 25% din activitatea compusului de bază.26 Un studiu al dispoziţiei clorhidratului de procainamidă a arătat că 50% din medicament a fost excretat nemodificat în urină, cu 7% până la 24% din procainamida recuperată sub formă de NAPA. clorhidratul se leagă doar minim de proteinele plasmatice. Între 75% şi 95% din medicament este absorbit din tractul gastrointestinal. Nivelurile plasmatice apar la 20 până la 30 de minute după administrare şi atinge vârful în aproximativ 1 oră.30

Clorhidratul de procainamidă pare să aibă toate efectele electrofiziologice ale chinidinei. Diminuează automatitatea, scade viteza de conducere şi creşte durata potenţialului de acţiune şi, prin urmare, perioada refractară a ţesutului miocardic. Clinicienii au favorizat utilizarea clorhidratului de procainamidă pentru tahicardiile ventriculare şi chinidinei pentru aritmiile atriale, chiar dacă cele două medicamente sunt eficiente în oricare dintre tipurile de tulburare.

Fosfat de disopiramidă, USP. Fosfatul de disopiramidă, fosfatul de a-[2(diizopropilamino)etil]-a-fenil-2-piridina-acetamidă (Norpace), este un agent antiaritmic de clasă IA oral şi intravenos. Este destul de asemănător chinidinei şi

procainamidei în proprietăţile sale electrofiziologice, prin faptul că scade depolarizarea diastolică de fază 4, scade viteza de conducere şi are proprietăţi vagolitice.31 Este utilizat clinic în tratamentul tahiaritmiilor ventriculare refractare, care pun viaţa în pericol. Administrarea orală a medicamentului produce niveluri plasmatice maxime în decurs de 2 ore. Medicamentul se leagă în proporţie de aproximativ 50% de proteinele plasmatice şi are un timp de înjumătăţire de 6,7 ore la om. Mai mult de 50% este excretat nemodificat prin urină. Prin urmare, pacienţii cu insuficienţă renală trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru dovezi de supradozaj. Fosfatul de disopiramidă prezintă în mod obişnuit efecte secundare ale gurii uscate, constipaţie, retenţie urinară şi alte acţiuni de blocare colinergică, datorită asemănării sale structurale cu medicamentele anticolinergice.

Clorhidrat de lidocaină, USP. Clorhidratul de lidocaină, monoclorhidrat de 2-(dietilamino)-2',6'-acetoxilididă (Xylocaină), a fost conceput ca un derivat al graminei (3-dimetilaminometilindol) şi introdus ca anestezic local. Acum este utilizat intravenos ca agent parenteral standard pentru suprimarea aritmiilor asociate cu infarctul miocardic acut şi chirurgia cardiacă. Este medicamentul de elecţie pentru tratamentul parenteral al contracţiilor ventriculare premature.

Clorhidratul de lidocaină este un agent antiaritmic clasa IB cu un efect diferit asupra proprietăţilor electrofiziologice ale celulelor miocardice faţă de cel al procainamidei şi chinidinei. Se leagă cu afinitate egală de canalele ionice Na+ active (A) şi inactive (I). Deprimă depolarizarea diastolică şi automatismul în reţeaua de fibre Purkinje şi creşte perioada refractară funcţională în raport cu durata potenţialului de acţiune, la fel ca procainamida şi chinidina. Totuşi, diferă de ultimele două medicamente prin faptul că nu scade şi chiar poate creşte viteza de conducere.

şi creşte receptivitatea membranei la stimulare. Există mai puţine date disponibile despre mecanismele subcelulare responsabile de acţiunile antiaritmice ale lidocainei decât despre medicamentul mai consacrat chinidină. S-a propus că lidocaina are un efect redus asupra schimbului de cationi membranar al atriilor. Intrarea ionilor de sodiu în celulele ventriculare în timpul excitaţiei nu este influenţată de lidocaină, deoarece nu modifică viteza de conducere în această zonă. Clorhidratul de lidocaină deprimă influxul de Na+ în timpul diastolei, la fel ca toate celelalte medicamente antiaritmice, pentru a diminua automatismul în ţesutul miocardic. De asemenea, modifică capacitatea de răspuns a membranei în fibrele Purkinje, permiţând o viteză de conducere crescută şi un potenţial amplu al membranei în momentul excitaţiei.32

Administrarea clorhidratului de lidocaină este limitată la calea parenterală şi se administrează de obicei intravenos, deşi niveluri plasmatice adecvate sunt atinse după injecţiile intramusculare. Clorhidratul de lidocaină nu se leagă în nicio măsură de proteinele plasmatice şi este concentrat în ţesuturi. Este metabolizat rapid de ficat (Fig. 19.12). Prima etapă este deetilarea cu formarea monoetilglicinexilididei, urmată de hidroliza amidei.33 Metabolismul este rapid, timpul de înjumătăţire al unei singure injecţii variind de la 15 la 30 de minute. Clorhidratul de lidocaină este un medicament popular datorită acţiunii sale rapide şi a lipsei relative de efecte toxice asupra inimii, în special în absenţa bolilor hepatice. Monoetilglicinexilidida, metabolitul iniţial al lidocainei, este un agent antiaritmic eficient; hidroliza sa rapidă de către amidaze microzomale împiedică totuşi utilizarea sa la om.

Trebuie luate măsuri de precauţie pentru ca soluţiile de clorhidrat de lidocaină care conţin săruri de epinefrină să nu fie utilizate ca depresori cardiaci. Astfel de soluţii sunt destinate numai anesteziei locale şi nu sunt utilizate intravenos. Soluţiile apoase fără epinefrină pot fi autoclavate de mai multe ori, dacă este necesar.

Fenitoină sodică, USP. Fenitoina de sodiu, 5,5-difenil-2,4-imidazolidindiona, 5,5-difenilhidantoina, difenil-hidantoina de sodiu (Dilantin), a fost utilizată de zeci de ani în controlul tipurilor de crize epileptice de mare mal. Este similar din punct de vedere structural cu barbituricele, dar nu posedă proprietăţile lor sedative extinse. Compusul este disponibil ca sare de sodiu. Soluţiile pentru administrare parenterală conţin 40% propilenglicol şi 10% alcool pentru a dizolva sarea de sodiu.

Efectele cardiovasculare ale fenitoinei sodice au fost descoperite în timpul observării manifestărilor toxice ale medicamentului la pacienţii trataţi pentru tulburări convulsive. S-a descoperit că fenitoina sodică provoacă bradicardie, prelungeşte intervalul PR şi produce anomalii ale undei T la electrocardiograme. Este un agent antiaritmic clasa IB. Astăzi, cea mai mare utilizare clinică a fenitoinei sodice ca medicament antiaritmic este în tratamentul aritmiilor induse de digitalică.34 Acţiunea sa este similară cu cea a lidocainei. Deprimă automatitatea ventriculară produsă de digitalică, fără conducere intraventriculară adversă. Deoarece inversează şi prelungirea conducerii AV de către digitalică, fenitoina sodică este utilă în tahicardiile supraventriculare cauzate de intoxicaţia cu digitalică.

Fenitoina sodică este localizată în cantităţi mari în ţesuturile corpului, în special în grăsime şi ficat, ceea ce duce la gradiente mari între medicamentul în ţesuturi şi concentraţiile plasmatice. Este metabolizat în ficat.

Clorhidrat de mexiletină. Clorhidratul de mexiletină, clorhidratul de 1-metil-2-(2,6-xililoxi)etilamină (Mexitil) (pKa 8,4), este un agent antiaritmic de clasa IB care este eficient atunci când este administrat fie intravenos, fie oral. Seamănă cu lidocaina prin faptul că posedă o porţiune xilil, dar este diferit din punct de vedere chimic. Clorhidratul de mexiletină este un eter şi nu este supus hidrolizei comune amidelor lidocaină şi tocainidă. Timpul său mediu de înjumătăţire prin administrare orală este de aproximativ 10 ore.

Deşi nu este supus hidrolizei, clorhidratul de mexiletină este metabolizat prin procese oxidative şi reductive în ficat. Metaboliţii săi, p-hidroximexiletina şi hidroximetilmexiletina, nu sunt activi farmacologic ca agenţi antiaritmici.35

Clorhidratul de mexiletină, ca şi agenţii antiaritmici de clasa I, blochează canalul rapid de Na+ din celulele cardiace. Este eficient în special asupra fibrelor Purkinje din inimă. Medicamentul creşte pragul de excitabilitate al celulelor miocardice prin reducerea ratei de creştere şi a amplitudinii potenţialului de acţiune şi scade automatitatea.

Clorhidratul de mexiletină este utilizat pentru profilaxia orală pe termen lung a tahicardiei ventriculare. Medicamentul se administrează în doze de 200 până la 400 mg la fiecare 8 ore.

Clorhidrat de tocainidă. Clorhidratul de tocainidă, clorhidratul de 2-amino-2',6'-propionoxixilididă (Tonocard) (pKa 7,7), este un analog al lidocainei. Este activ pe cale orală şi are proprietăţi electrofiziologice precum cele ale lidocainei.36 Clearance-ul total al clorhidratului de tocainidă este de numai 166 ml/min, ceea ce sugerează că clearance-ul hepatic nu este mare. Din cauza clearance-ului hepatic scăzut, raportul de extracţie hepatică trebuie să fie mic; prin urmare, este puţin probabil ca clorhidratul de tocainidă să fie supus unui efect substanţial de primă trecere. Medicamentul diferă de lidocaină, prin faptul că îi lipsesc două grupe etil, care oferă clorhidratului de tocainidă o oarecare protecţie împotriva eliminării hepatice de prim pasaj după ingestia orală. Clorhidratul de tocainidă este hidrolizat într-un mod similar cu cel al lidocainei. Niciunul dintre metaboliţii săi nu este activ.

Clorhidratul de tocainidă este clasificat ca agent antiaritmic IB şi este utilizat pe cale orală pentru a preveni sau trata ectopia ventriculară şi tahicardia. Medicamentul se administrează în doze de 400 până la 600 mg la fiecare 8 ore.

Acetat de flecainidă. Acetatul de flecainidă, monoacetat de A-(2-piperidinil-metil)-2,5-bis (2,2,2-trifluoretoxi)benzamidă (Tambocor), este un medicament antiaritmic de clasă IC cu activitate anestezică locală; este un derivat chimic al benzamidei. Medicamentul suferă biotransformare, formând un compus meta-O-dealchilat, ale cărui proprietăţi antiaritmice sunt la jumătate mai puternice decât cele ale medicamentului părinte, şi un lactam meta-O-dealchilat de flecainidă cu activitate farmacologică redusă.37 Acetatul de flecainidă se administrează pe cale orală pentru suprimarea taectopicardicului ventricular cronic şi ventricular. Are unele limitări din cauza efectelor secundare pe SNC.

Moricizine. Moricizina, 10-(3-morfolino-propionil)fenotiazin-2-carbamat de etil (Ethmozine), este un

Capitolul 19 # Agenţi cardiovasculari 635 derivat de fenotiazină utilizat pentru tratamentul aritmiilor ventriculare maligne. Este clasificat ca agent antiaritmic clasa IC, blocând canalul Na+ cu stochiometrie 1:1. Medicamentul are afinitate mai mare pentru starea inactivată decât stările activate sau de repaus. Se pare că se leagă de un loc de pe partea externă a membranei canalului de Na+.38 A fost folosit pentru a suprima aritmiile ventriculare care pun viaţa în pericol.

Moricizină (etmozină)

Propafenonă. Propafenona, 2-[2'-hidroxi-3-(propilamino)propoxi]-3-fenilpropiofenona (Rythmol), un medicament antiaritmic de clasă IC, conţine un centru chiral şi este comercializat ca amestec racemic. Terapia cu amestec racemic de propafenonă produce efecte care pot fi atribuite atât enantiomerilor (S) cât şi (R). Deşi enantiomerii (R) şi (S) exercită efecte similare de blocare a canalelor Na+, enantiomerul (S) produce, de asemenea, o blocare ^-adrenergică. Ca rezultat, se raportează că enantiomerul (S) este de 40 de ori mai puternic decât enantiomerul (R) ca agent antiaritmic.39 Enantiomerii prezintă, de asemenea, caracteristici de dispoziţie stereoselectivă. Enantiomerul (R) este curăţat mai rapid. Metabolismul hepatic este polimorf şi determinat genetic. Zece la sută dintre caucazieni au o capacitate redusă de a hidroxila medicamentul pentru a forma 5-hidroxipropafenona. Acest metabolism polimorf explică variabilitatea interindividuală a relaţiilor dintre doză şi concentraţie şi, prin urmare, variabilitatea efectelor farmacodinamice ale medicamentului. Metaboliţii 5-hidroxi ai ambilor enantiomeri sunt la fel de puternici ca şi compusul de bază în blocarea canalelor Na+. Propafenona deprimă, de asemenea, curentul lent spre interior al ionilor de Ca2+. Acest medicament a fost utilizat pentru terminarea acută sau suprimarea pe termen lung a aritmiilor ventriculare. Se leagă cu peste 95% de «i-glicoproteina acidă din plasmă. Este absorbit eficient, dar biodisponibilitatea este estimată a fi mai mică de 20% din cauza metabolismului de primă trecere. Mai puţin de 1% este eliminat ca medicament nemodificat. Terapia cu propafenonă poate produce efecte care pot fi atribuite atât enantiomerilor (S) cât şi (R). Astfel, efectele pot fi modulate din cauza unei interacţiuni enantiomer-enantiomer atunci când pacienţii sunt trataţi cu racemat.40

CLASA II ANTIARITMICE

Antiaritmicele de clasa II sunt discutate la titlul „Inhibitori ai sistemului adrenergic".

CLASA III ANTIARITMICE

Amiodarona. Amiodarona, 2-butil-3-benzofuranil-4-[2-(dietilamino)etoxi]-3,5-diiodofenil cetonă (Cordarone), a fost introdusă ca agent antianginos. Are acţiune de clasa III foarte pronunţată şi este deosebit de eficientă în menţinerea ritmului sinusal la pacienţii care au fost trataţi prin şoc de curent continuu pentru fibrilaţie atrială.41 Ca şi medicamentele antiaritmice de clasa III, amiodarona prelungeşte perioada refractară efectivă prin prelungirea duratei potenţialului de acţiune în toate ţesuturile miocardice. Amiodarona este eliminată foarte lent din organism, cu un timp de înjumătăţire de aproximativ 25 până la 30 de zile după dozele orale.42 Deşi medicamentul are un spectru larg de activitate antiaritmică, principala sa limitare este un debut lent de acţiune. Este posibil ca acţiunea medicamentului să nu fie iniţiată timp de câteva zile, iar efectul maxim nu poate fi obţinut timp de câteva săptămâni.

Amiodarona are efecte adverse care implică multe sisteme diferite de organe. De asemenea, inhibă metabolismul medicamentelor eliminate de enzimele microzomale oxidative. Conţine iod în structura sa moleculară şi, ca urmare, are un efect asupra hormonilor tiroidieni. Hipotiroidismul apare la până la 11% dintre pacienţii cărora li se administrează amiodarona.43 Efectul principal este inhibarea conversiei periferice a T4 în T3. T3 inversă seric (rT3) este crescută în funcţie de doză, precum şi de durata terapiei cu amiodarona. Ca rezultat, nivelurile de rT3 au fost folosite ca ghid pentru a evalua caracterul adecvat al terapiei cu amiodarona şi pentru a prezice toxicitatea.44

Tosilat de bretiliu. Tosilatul de bretiliu, p-toluensulfonatul de (o-bromobenzil)etil dimetilamoniu (Bretylol), este o pulbere cristalină, albă, extrem de amară. Substanţa chimică este liber solubilă în apă şi alcool. Bretylium tosilate este un agent de blocare neuronal adrenergic care se acumulează selectiv în neuroni şi înlocuieşte norepinefrina. Datorită acestei proprietăţi, bretylium a fost folosit iniţial, sub denumirea comercială de Darenthin, ca agent antihipertensiv. A provocat scăderea posturală a presiunii arteriale.44 Această utilizare a fost întreruptă din cauza dezvoltării rapide a toleranţei, a absorbţiei orale neregulate a compusului cuaternar de amoniu şi a durerii persistente la nivelul glandei parotide la terapia prelungită. În prezent, bretilium este rezervat utilizării în aritmiile ventriculare care sunt rezistente la alte terapii. Bretylium nu suprimă depolarizarea de fază 4, o acţiune comună a altor agenţi antiaritmici. Prelungeşte perioada refractară efectivă în raport cu durata potenţialului de acţiune, dar nu afectează timpul de conducere şi este clasificat ca agent antiaritmic de clasa III. Deoarece bretylium nu are proprietăţi similare cu cele ale altor agenţi antiaritmici, s-a sugerat că acţiunea sa este rezultatul proprietăţilor

sale de blocare neuronală adrenergică; proprietăţile antiaritmice ale medicamentului nu sunt însă afectate de administrarea rezerpinei. Bretylium este, de asemenea, un anestezic local, dar nu a fost posibil să se demonstreze un astfel de efect asupra atriilor animalelor de experiment, decât la concentraţii foarte mari.45 Prin urmare, mecanismul precis al acţiunii antiaritmice a bretylium rămâne de rezolvat.

Dofetilidă. Dofetilida, A-[4-(3-{[2-(4-metansulfonilaminofenil)etil]metilamino}propoxi)fenil] metan-sulfonamidă (Tikosyn), acţionează prin blocarea canalului ionic cardiac care transportă componenta rapidă a curenţilor de potasiu redresor întârziat (Ikr) şi este folosită pentru a preveni recidivarea, terminarea recidivei apariţiei fibrilaţia atrială şi tratarea aritmiilor ventriculare care pun viaţa în pericol. Spre deosebire de sotalol şi ibutilida, care sunt, de asemenea, metansulfonanilide, nu are niciun efect asupra receptorilor adrenergici sau, respectiv, canalelor de sodiu. Dofetilida are specificitate mare pentru curenţii de potasiu redresoare întârziate.46

Ibutilidă. Ibutilida, A-{4-[4-(etilheptilamino)-1-hidroxibutil]fenil}metansulfonamidă (Corvert), un antiaritmic de clasă III aparţinând clasei de agenţi metansulfonanilide, este indicată pentru conversia rapidă a fibrilaţiei atriale sau flutterului atrial în ritm sinusal normal.

Spre deosebire de dofetilidă, nu este foarte specifică pentru curenţii de potasiu întârziaţi de redresor (Ikr) şi are o anumită afinitate pentru canalele de sodiu.

Sotalol. Sotalolul, 4'[1-hidroxi-2-(izopropilamino)etil]metilsulfonanilida (Betapace), este un medicament antiaritmic relativ nou, caracterizat cel mai adesea ca agent de clasa III şi, deşi are efecte care sunt legate de agenţii de clasa II, nu este considerat terapeutic un antiaritmic de clasa II. Conţine un centru chiral şi este comercializat ca amestec racemic. Datorită enantiomerilor săi, mecanismul său de acţiune se întinde pe două dintre clasele de medicamente antiaritmice. Enantiomerul l(—) are atât activităţi de blocare ^ (clasa II) cât şi de blocare a canalelor de potasiu (clasa III). Enantiomerul d(+) are proprietăţi de clasă III similare cu cele ale izomerului (—), dar afinitatea sa pentru receptorul jB-adrenergic este de 30 până la 60 de ori mai mică. Enantiomerii sotalol produc efecte diferite asupra inimii. Acţiunea de clasa III a d-sotalolului în nodul sinusal este asociată cu încetinirea ritmului cardiac sinusal, în timp ce blocarea jB-adrenergică contribuie la scăderea frecvenţei cardiace observată cu 1- sau d,1-sotalol. Sotalolul nu este metabolizat şi nici nu este legat semnificativ de proteine. Eliminarea are loc prin excreţie renală, cu mai mult de 80% din medicament eliminat nemodificat.

Sotalolul este caracteristic medicamentelor antiaritmice de clasa III, prin faptul că prelungeşte durata potenţialului de acţiune şi, astfel, creşte perioada refractară efectivă a ţesutului miocardic. Se distinge de celelalte medicamente de clasa III (amiodarona si bretilium) datorita actiunii sale de blocare a receptorilor ^-adrenergici.

Azimilidă. Azimilida, E-1-[[[5-(4-clorfenil)-2-furanil]metilen]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-imidazolidindiona, este un agent de clasa a III-a care blochează semnificativ redresorul întârziat, inclusiv curentul de potasiu Ikr. Capacitatea sa de a bloca multicanale poate fi cauzată de lipsa grupului metan sulfonamide, care este comună altor agenţi de clasa III, care blochează selectiv curentul de potasiu Ikr. Se crede că blocarea atât a curenţilor de potasiu Ikr cât şi Iks produce efecte antiaritmice de clasa III consistente la orice ritm cardiac.47

CLASA IV ANTIARITMICE

Verapamil şi Diltiazem. Atât verapamilul, cât şi diltiazem-ul blochează curenţii lenţi de Ca2+ (canal sensibil la tensiune) din fibrele cardiace. Aceasta încetineşte conducerea AV şi rata sinusurilor. Aceste medicamente sunt utilizate în controlul tahicardiilor atriale şi paroxistice şi sunt clasificate ca agenţi antiaritmici de clasa IV conform clasificării Vaughan Williams.21 (O descriere mai detaliată a blocanţilor canalelor de calciu este dată anterior.)

O AGENŢI ANTIHIPERTENSIVI

Hipertensiunea arterială este o consecinţă a multor boli. Hemodinamic, tensiunea arterială este o funcţie a cantităţii de sânge pompată de inimă şi a uşurinţei cu care sângele curge prin sistemul vascular periferic (adică, rezistenţa la fluxul sanguin de către vasele de sânge periferice). Bolile componentelor sistemului nervos central şi periferic, care reglează tensiunea arterială şi anomaliile sistemului hormonal, precum şi bolile rinichilor şi ale reţelei vasculare periferice, care afectează volumul sanguin, pot crea o stare de hipertensiune la om. Hipertensiunea arterială este, în general, definită ca uşoară când presiunea diastolică este între 90 şi 104 mm Hg, moderată când este de 105 până la 114 mm Hg şi severă când este peste 115 mm Hg. Se estimează că aproximativ 15% din populaţia adultă din Statele Unite (aproximativ 40 de milioane) sunt hipertensive.

Hipertensiunea primară (esenţială) este cea mai comună formă de hipertensiune arterială. Deşi s-au făcut progrese în identificarea şi controlul hipertensiunii primare, etiologia acestei forme de hipertensiune nu a fost încă rezolvată. Hipertensiunea renală poate fi creată prin determinarea experimentală a stenozei arterei renale la animale. Stenoza arterei renale poate apărea şi în condiţii patologice ale rinichilor, cum ar fi nefrita, tromboza arterei renale, infarctele arterei renale sau alte afecţiuni care restricţionează fluxul sanguin prin

artera renală. Hipertensiunea arterială poate proveni şi din stări patologice ale SNC, cum ar fi bolile maligne. Tumorile din medula suprarenală care provoacă eliberarea de cantităţi mari de catecolamine creează o afecţiune hipertensivă cunoscută sub numele de feocromocitom. Secreţia excesivă de aldosteron de către cortexul suprarenal, adesea din cauza adenoamelor, produce şi tulburări hipertensive.

Tensiunea arterială este reglată de mai mulţi factori fiziologici, cum ar fi ritmul cardiac, volumul vascular cerebral, rezistenţa reţelei vasculare periferice, elasticitatea vaselor de sânge, volumul sanguin şi vâscozitatea sângelui. Substanţele chimice endogene joacă, de asemenea, un rol important în reglarea tensiunii arteriale. Sistemul vascular periferic este influenţat în mare măsură de echilibrul simpatico-parasimpatic al sistemului nervos autonom, al cărui control îşi are originea în SNC. Activitatea adrenergică sporită este un factor principal care contribuie la hipertensiunea primară (esenţială).

Terapia cu agenţi antihipertensivi a evoluat rapid între 1950 şi 1960. În acea perioadă, au fost descoperite mai multe medicamente pentru tratamentul şi controlul bolii hipertensive. În ciuda anilor de experienţă, tratamentul rămâne empiric deoarece etiologia formei principale de hipertensiune arterială, hipertensiunea primară, este necunoscută. Primele medicamente utilizate pentru a produce ameliorarea simptomatică a hipertensiunii arteriale au fost agenţi de blocare a-adrenergici. Aceste medicamente au avut limitări, deoarece durata lor de acţiune a fost mult prea scurtă şi efectele secundare au împiedicat terapia pe termen lung. Terapia contemporană a hipertensiunii primare foloseşte una dintre mai multe clase de medicamente ca prim curs. Aceste medicamente pot fi diuretice pentru reducerea volumului sanguin, inhibitori ai sistemului renină-angiotensină (inhibitori ECA, capitolul 18) şi agenţi care reduc rezistenţa vasculară periferică (de exemplu, blocante ale canalelor de calciu, vasodilatatoare şi depresive ale sistemului nervos simpatic). Clasele de medicamente antihipertensive discutate în această secţiune includ antagonişti ai receptorilor de endotelină, depresori ai sistemului nervos simpatic şi vasodilatatoare care acţionează asupra muşchilor netezi. Blocantele canalelor de calciu şi alte vasodilatatoare sunt incluse în discuţiile anterioare din acest capitol. Diureticele şi sistemul renină angiotensină sunt discutate în capitolul 18.

ANTAGONISTI RECEPTORILOR DE ENDOTELINA

Endotelina-1 este o peptidă cu 21 de aminoacizi care este produsă în endoteliul vascular, care joacă un rol în reglarea contracţiei muşchilor netezi. Două tipuri de receptori de endotelină, ETa şi ETB, au fost identificate pe muşchiul neted. Rolul fiziologic pe care îl joacă acestea variază în funcţie de localizarea receptorului. În general, receptorii sunt legaţi de o proteină Gq şi, atunci când sunt activaţi, are ca rezultat formarea IP3. Aceasta, la rândul său, are ca rezultat eliberarea de calciu de către reticulul sacroplasmatic, ceea ce duce la creşterea contracţiei musculare netede şi a vasoconstricţiei. Este interesant de observat că receptorii ETB localizaţi pe endoteliu au un rol uşor diferit faţă de cei găsiţi pe muşchiul neted vascular. Când receptorii ETB de endoteliu sunt stimulaţi, din L-arginina se formează NO. NO care este eliberat produce vasodilataţie în acelaşi mod ca nitroglicerina. Acest efect este în general tranzitoriu, în timp ce efectele generale ale stimulării receptorilor de

endotelină vasculară sunt prelungite. Agenţii care antagonizează aceşti receptori (antagonişti ai receptorilor edotelinei [ETRA]) au utilitate în tratarea hipertensiunii arteriale, insuficienţei cardiace şi vasospasmului coronarian. În prezent, agenţii aprobaţi sunt indicaţi doar pentru hipertensiunea pulmonară.48

PRODUSE

Ambrisentan. Ambrisentan, acid (+)-(2S)-2-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)oxi]-3-metoxi-3,3-difenilpropanoic (Letairis), este un antagonist selectiv al endotelinei ETA, care este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP). HAP este o boală rară care, dacă este lăsată netratată, are o rată de mortalitate ridicată. În iunie 2007, FDA a acordat aprobarea ambrisentanului pentru tratamentul o dată pe zi al HAP. Studiile au arătat că îmbunătăţeşte o plimbare de 6 minute cu aproximativ 30 până la 60 m pentru pacienţii cărora li se administrează placebo.49

Ambrisentan

Bosentan. Bosentan, N-[6-(2-hidroxietoxi)-5-(2-metoxifenoxi)-2-pirimidin-2-il-pirimidin-4-il]-4-tert-butil-benzensulfonamidă (Tracleer, Bozentan), a fost primul antagonist al receptorului de endotelină comercializat în Statele Unite. Bosentan acţionează prin blocarea competitivă a subtipurilor de receptori de endotelină ETA şi ETB. Prin legarea de receptori, blochează efectele endotelinei, care includ constricţia muşchiului neted vascular, ceea ce duce la îngustarea vaselor de sânge şi la hipertensiune arterială. Deşi nu este selectiv pentru receptorii ETA, are o afinitate mai mare pentru acel subtip faţă de ETB. Cu toate acestea, semnificaţia clinică a selectivităţii faţă de legarea preferenţială la receptor nu a fost demonstrată. Bosentan este un inductor al CYP2C9 şi CYP3A4, iar pacienţii care utilizează bosentan trebuie monitorizaţi pentru toxicitate hepatică. 50

Bosentan

Sitaxsentan de sodiu. Sitaxsentan, N-(4-clor-3-metil-oxazol-5-il)-2-[2-(6-metilbenzo[1,3]dioxol-5-il)acetil]tiofen-3-sulfonamidă (Thelin), aparţine clasei de sulfonamide a antagoniştilor receptorilor endotelinei. Deşi are o selectivitate de 6.000 de ori pentru receptorul ETA, studiile clinice nu au demonstrat o eficacitate mai mare faţă de bosentan. Cu toate acestea, are o toxicitate hepatică mult mai mică decât bosentanul. Producătorul încearcă să îndeplinească rezultatele de eficacitate stabilite de FDA, care trebuie îndeplinite înainte de a se acorda aprobarea sitaxsentanului ca agent terapeutic.

INHIBITORI DE SISTEM ADRENERGIC

Medicamentele care reduc tensiunea arterială prin scăderea activităţii sistemului nervos simpatic au fost utilizate ca agenţi eficienţi în tratamentul hipertensiunii arteriale. Acest lucru poate fi realizat în mai multe moduri: (a) epuizarea rezervelor de neurotransmiţători, (b) reducerea numărului de impulsuri care călătoresc în nervii simpatici, (c) antagonizarea acţiunilor neurotransmiţătorului asupra celulelor efectoare şi (d) inhibarea eliberării neurotransmiţătorului.

AGENŢI CARE SUPĂRĂ MAGAZINE DE NEUROTRANSMITĂTOARE

Remediile populare preparate din speciile de Rauwolfia, un gen de plante aparţinând familiei Apocynaceae, au fost raportate încă din 1563. Rădăcina speciei Rauwolfia serpentina a fost folosită de secole ca antidot împotriva înţepăturilor şi muşcăturilor de insecte, pentru a reduce febra, ca stimulent al contracţiilor uterine şi în special pentru tratamentul infecţiilor uterine. Utilizarea sa în hipertensiune arterială a fost înregistrată în literatura indiană în 1918, dar abia în 1949 au avut proprietăţi hipotensive ale Rauwolfia spp. apar în literatura occidentală.51 Preparatele Rauwolfia au fost introduse în psihiatrie pentru tratamentul schizofreniei la începutul anilor 1950, în urma confirmării rapoartelor de remedii populare privind utilizarea lor la pacienţii cu tulburări mintale. Până la sfârşitul anilor 1960, totuşi, medicamentul a fost înlocuit cu agenţi neurotropi mai eficienţi. Reserpina şi preparatele sale rămân utile în controlul hipertensiunii esenţiale uşoare.

Efectele rezerpinei nu se corelează bine cu nivelurile tisulare ale medicamentului. Efectele farmacologice ale rezerpinei erau încă prezente la animale când nu mai putea fi detectată în creier.52 Reserpina epuizează catecolaminele şi serotonina din neuronii centrali şi periferici, interferând cu absorbţia acestor amine din citosol în vezicule şi granule. neuronii şi o mare parte din norepinefrină din citosol este metabolizată de monoaminoxidază (MAO) (Fig. 19.13). Legarea rezerpinei de membrana veziculei de depozitare este

Figura 19.13 • Acţiunea rezerpinei la terminaţia nervoasă adrenergică.

fermă şi, ca urmare, granula de depozitare este distrusă, reducând capacitatea nervului de a se concentra şi de a stoca norepinefrina. Deoarece reserpina acţionează atât asupra neuronilor adrenergici centrali, cât şi periferici, efectele sale antihipertensive pot rezulta din epuizarea neurotransmiţătorilor din ambele site-uri.

Investigaţiile chimice ale componentelor active ale rădăcinilor de R. serpentina au produs câţiva alcaloizi (de exemplu, ajmalina, ajmalicina, ajmalinina, serpentina şi serpentinina).

Reserpina, care este componenta activă majoră a Rauwolfia,55 a fost izolată în 1952 şi este o bază mult mai slabă decât alcaloizii tocmai menţionaţi. Alcaloizii reserpinoizi sunt baze asemănătoare yohimbinei care au o grupare funcţională suplimentară pe C-18. Doar trei alcaloizi naturali posedă activitate asemănătoare reserpinei suficient de puternică pentru a fi utilizate în tratarea hipertensiunii arteriale: reserpină, deserpidină şi rescinamină.

Reserpina este absorbită rapid după administrarea orală. Tesutul adipos acumuleaza reserpina lent, cu un nivel maxim atins intre 4 si 6 ore. După 24 de ore, se găsesc cantităţi mici de rezerpină în ficat şi grăsime, dar nu se găseşte niciuna în creier sau în alte ţesuturi. Rezerpina este metabolizată de ficat şi intestin în rezerpat de metil şi acid 3,4,5-trimetoxibenzoic.

Pudră de Rauwolfia Serpentina, USP. Rauwolfia (Raudixin, Rauserpal, Rauval) este rădăcina întreagă sub formă de pulbere a R. serpentina (Benth). Este o pudră de culoare cafenie deschisă până la maro deschis, puţin solubilă în alcool şi puţin solubilă în apă. Conţine alcaloizii totali, dintre care reserpina reprezintă aproximativ 50% din activitatea totală. Pe cale orală, o doză de 200 până la 300 mg este aproximativ echivalentă cu 500 pg de rezerpină. Este utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale uşoare sau moderate sau în combinaţie cu alţi agenţi hipotensivi în hipertensiunea severă.

Rezerpină, USP. Reserpina (Serpasil, Reserpoid, Rau- Sed, Sandril) este un alcaloid cristalin alb până la galben deschis, practic insolubil în apă, obţinut din diferite specii de Rauwolfia. În comun cu alţi compuşi cu nucleu indolic, este susceptibil la descompunere prin lumină şi oxidare, mai ales atunci când este în soluţie. În stare uscată, decolorarea apare rapid atunci când reserpina este expusă la lumină, dar pierderea potenţei este de obicei mică. In solutie,

reserpina se poate descompune fără o schimbare apreciabilă a culorii atunci când este expusă la lumină, în special în recipiente din sticlă transparentă; astfel, schimbarea culorii nu poate fi folosită ca indice al cantităţii de descompunere.

Reserpina este eficientă pe cale orală şi parenterală pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. După o singură doză intravenoasă, debutul acţiunii antihipertensive începe de obicei în aproximativ 1 oră. După injectarea intramusculară, efectul maxim apare în aproximativ 4 ore şi durează aproximativ 10 ore. Când este administrat pe cale orală, efectul maxim apare în aproximativ 2 săptămâni şi poate persista până la 4 săptămâni după doza finală. Atunci când este utilizat împreună cu alte medicamente hipotensive în tratamentul hipertensiunii severe, doza zilnică variază de la 100 la 250 ^g.

Guanetidină şi compuşi înrudiţi. Guanetidina a fost clasificată în mod tradiţional ca un agent de blocare adrenergică deoarece poate preveni eliberarea norepinefrinei din neuronii postganglionari ca răspuns la stimularea adrenergică. Guanetidina şi alţi compuşi discutaţi în această secţiune au alte acţiuni asupra metabolismului

catecolaminelor şi pot provoca o epuizare semnificativă a acestor amine în neuronii adrenergici. Ele nu interferează cu eliberarea de epinefrină din medula suprarenală.

Guanetidină (Ismelin)

Monosulfatul de guanetidină este metabolizat de enzimele microzomale în 2-(6-carboxihexilamino)etilguanidină şi N-oxid de guanetidină (Fig. 19.14). Ambii metaboliţi au proprietăţi antihipertensive foarte slabe. Monosulfatul de guanetidină este preluat de pompa de amine situată pe membrana neuronală şi reţinut în nerv, deplasând norepinefrina din locurile sale de stocare în granulele neuronale. Noradrenalina deplasată este metabolizată în acid homovanilic de către MAO mitocondrial, epuizând terminaţia nervoasă a neurotransmiţătorului. Utilitatea monosulfatului de guanetidină constă, de asemenea, în faptul că, odată ce este preluat de nerv, produce o blocare simpatică prin inhibarea eliberării de nonepinefrină care ar avea loc în răspunsul membranei neuronale la stimularea29 de către potenţialul de acţiune nervos. Monosulfatul de guanetidină stocat în granule este eliberat de potenţialul de acţiune nervoasă, dar are activitate intrinsecă foarte scăzută pentru receptorii adrenergici de pe membrana postjoncţională. Dozele moderate pentru o perioadă prelungită sau dozele mari pot produce reacţii adverse nedorite prin blocarea neuromusculară şi blocarea conducerii nervului adrenergic.

Sulfat de Guanadrel. Sulfatul de guanadrel, sulfatul de (1,4-dioxaspiro[4.5]dec-2-ilmetil)guanadină (Hylorel), este similar cu monosulfatul de guanetidină în modul în care reduce tensiunea arterială crescută. Acţionează ca un agent de blocare adrenergică postganglionar prin deplasarea norepinefrinei în granulele de stocare a neuronilor adrenergici, prevenind astfel eliberarea neurotransmiţătorului endogen la stimularea nervoasă. Sulfatul de guanadrel are un timp de înjumătăţire mult mai scurt (10 ore) decât monosulfatul de guanetidină, al cărui

Monosulfat de guanetidină, USP. Monosulfatul de guanetidină, sulfatul de [2-(hexahidro-1 (2H)-azocinil)etil]guanidină (sulfat de Ismelin), este un material alb, cristalin, foarte solubil în apă. A fost unul dintr-o serie de compuşi de guanidină pregătiţi în căutarea agenţilor antitripanosomali puternici. Există o absenţă a efectelor SNC, cum ar fi depresia, deoarece medicamentul este extrem de polar şi nu traversează cu uşurinţă bariera hemato-encefalică. Monosulfatul de guanetidină produce o scădere treptată şi prelungită a tensiunii arteriale. De obicei, sunt necesare 2 până la 7 zile de terapie înainte de atingerea efectului maxim şi, de obicei, acest efect maxim este menţinut timp de 3 sau 4 zile. Apoi, dacă medicamentul este întrerupt, tensiunea arterială revine la nivelurile pre-tratament pe o perioadă de 1 până la 3 săptămâni. Din cauza acestui debut lent şi a duratei prelungite de acţiune, este necesară doar o singură doză zilnică.

timpul de înjumătățire este măsurat în zile. În abordarea de îngrijire în trepte a hipertensiunii, sulfatul de guanadrel este de obicei un agent de pasul 2.

SELECTIVE «-ANTAGONIŞTI ADRENEGICI

Principala utilizare clinică a antagoniştilor «-adrenergici este în tratamentul hipertensiunii arteriale dependente de catecolamine. Medicamentele clasice precum fentolamina şi fenoxibenzamina sunt agenţi de blocare nespecifici atât ai receptorilor «1- cât şi «2» de pe membrana presinaptică a neuronului adrenergic. Antagoniştii specifici ai receptorilor «1 sunt agenţi antihipertensivi eficienţi prin blocarea efectului vasocontrictor asupra muşchilor netezi şi nu interferează cu activarea receptorilor «2 pe neuronul adrenergic, care atunci când sunt activaţi inhibă eliberarea ulterioară a norepinefrinei.

Clorhidrat de prazosin. Efectele antihipertensive ale clorhidratului de prazosin, monoclorhidrat de 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-chinazolinil)-4-(2-furoil)piperazină (Minipress), sunt cauzate de vasodilatația periferică ca urmare a blocării acestuia a receptorilor «1-adrenergici. În studiile de legare a ligandului, clorhidratul de prazosin are o afinitate de 5.000 de ori mai mare pentru receptorii «1 decât pentru unii receptori «2-adrenergici.56».

Clorhidratul de prazosin este uşor absorbit, iar concentrațiile plasmatice ating un vârf la aproximativ 3 ore după administrare. Timpul de înjumătățire plasmatică este între 2 şi 3 ore. Clorhidratul de prazosin se leagă foarte mult de proteinele plasmatice; nu provoacă însă reacţii adverse cu medicamentele care ar putea fi îndepărtate de la locurile lor de legare a proteinelor (de exemplu, glicozide cardiace). Poate provoca hipertensiune ortostatică severă datorită acțiunii sale de blocare adrenergică, care previne constricția venoasă reflexă care este activată atunci când o persoană se ridică din poziție culcat.

Clorhidrat de terazosin. Clorhidratul de terazosin, 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-chinazolinil)-4-(tetrahidro-2-furoil)piperazină monoclorhidrat (Hytrin), este un congener structural al clorhidratului de prazosin. Posedă proprietăţi selective similare de inhibare specifică a receptorilor «1-adrenergici. Medicamentul este puțin mai puțin puternic decât clorhidratul de prazosin. Clorhidratul de terazosin are un timp de înjumătățire de aproximativ 12 ore, care este mult mai lung decât cel al prazosinului. Acest lucru se pretează la o doză o dată pe zi pentru a controla hipertensiunea la mulți pacienți.

Doxazosin. Doxazosin, 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-chinazolinil)-4-(1,4-benzodioxan-2-ilcarbonil)piperazina (Cardura), este un compus de chinazolină care inhibă selectiv „1-

subtipul receptorilor „-adrenergici. Acest agent este foarte util în gestionarea hipertensiunii arteriale asociate cu feocromocitom.

MEDICAMENTE ADRENERGICE CU ACȚIUNE CENTRALĂ

Utilizarea agenților care afectează direct componenta periferică a sistemului nervos simpatic reprezintă o abordare importantă pentru tratamentul hipertensiunii arteriale. O a doua abordare a modificării influenței simpatice asupra sistemului cardiovascular este prin inhibarea sau reducerea controlului SNC al tensiunii arteriale. Mai multe medicamente utilizate pe scară largă acționează prin stimularea «2-receptorilor, care în SNC reduce fluxul simpatic către sistemul cardiovascular și produce un efect hipotensiv.

Clorhidrat de metildopat, USP. Clorhidratul de metildopat, clorhidrat de ester etilic de L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanin (clorhidrat de ester Aldomet), «-metildopa, scade tensiunea arterială prin inhibarea fluxului de impulsuri vasoconstrictoare simpatice din creier. Studiile timpurii au sugerat că acțiunea hipotensivă a «-metildopei este rezultatul proprietăților periferice ale medicamentului ca inhibitor de decarboxilază sau transmițător fals.

Ipoteza actuală privind activitatea hipotensivă a metildopei implică SNC ca loc de acțiune.57 Metildopa, la conversia în «-metilnorepinefrină, acționează asupra receptorilor a2-adrenergici pentru a inhiba eliberarea norepinefrinei, ducând la scăderea fluxului simpatic din SNC și activarea fluxului parasimpatic.

Metildopa este utilizată ca agent de etapa 2 și este recomandată pacienților cu hipertensiune arterială care nu răspund numai la terapia diuretică. Metildopa, potrivită pentru uz oral, este un zwitterion și nu este suficient de solubilă pentru utilizare parenterală. Problema a fost rezolvată prin realizarea esterului, lăsând amina liberă pentru a forma sarea clorhidrat solubilă în apă. Este furnizat ca o soluție stabilă, tamponată, protejată cu antioxidanți și agenți chelatori.

Clonidină clorhidrat. Clonidină clorhidrat, 2-[(2,6-diclorfenil)imino]imidazolidină monoclorhidrat (Catapres), a fost primul antihipertensiv cunoscut care acționează asupra SNC. A fost sintetizat în 1962 ca un derivat al cunoscutelor medicamente a-simpatomimetice nafazolina și tolazolina, potențiali vasoconstrictori nazali, dar în schimb s-a dovedit a fi eficient în tratamentul hipertensiunii arteriale ușoare până la severe.

Clorhidratul de clonidină acţionează atât prin mecanisme periferice, cât şi centrale din organism pentru a afecta tensiunea arterială. Stimulează receptorii ^-adrenergici periferici să producă vasoconstricţie, rezultând o perioadă scurtă de hipertensiune arterială. Clonidina clorhidrat acţionează central pentru a inhiba tonusul simpatic şi a provoca hipotensiune arterială cu o durată mult mai mare decât efectul hipertensiv iniţial. Administrarea clorhidratului de clonidină produce astfel o modificare bifazică a tensiunii arteriale, începând cu un scurt efect hipertensiv şi urmată de un efect hipotensiv care persistă aproximativ 4 ore. Acest răspuns bifazic este modificat numai de doză. Dozele mai mari produc un efect hipertensiv mai mare şi întârzie apariţia proprietăţilor hipotensive ale medicamentului. Clorhidratul de clonidină acţionează asupra adrenoreceptorilor a2 localizaţi în creierul posterior pentru a produce acţiunea sa hipotensivă. Clorhidratul de clonidină acţionează, de asemenea, central pentru a provoca bradicardie şi pentru a reduce nivelurile plasmatice de renina. Sensibilizarea căilor baroreceptoare din SNC pare să fie responsabilă pentru bradicardia transmisă prin nervul vag. Cu toate acestea, mecanismul central care duce la scăderea reninei plasmatice nu este cunoscut. Proprietăţile hipotensive ale clonidinei la animale pot fi blocate prin aplicarea de agenţi de blocare ^-adrenergici direct la creier.58

Clorhidratul de clonidină are avantaje faţă de medicamentele antihipertensive, cum ar fi monosulfatul de guanetidină şi clorhidratul de prazosin, prin aceea că rareori produce efecte secundare hipotensive ortostatice. Cu toate acestea, are unele proprietăţi sedative care sunt nedorite; de asemenea, poate provoca constipaţie şi uscăciune a gurii.

Clonidina clorhidrat este distribuită în tot organismul, cele mai mari concentraţii fiind găsite în organele de eliminare: rinichi, intestin şi ficat. Concentraţiile în creier sunt scăzute, dar mai mari decât concentraţiile plasmatice. Concentraţia mare în intestin este cauzată de un ciclu enterohepatic în care clorhidratul de clonidină este secretat în bilă în concentraţii destul de mari. Timpul de înjumătăţire la om este de aproximativ 20 de ore. Clorhidratul de clonidină este metabolizat de organism pentru a forma doi metaboliţi majori, p-hidroxiclonidina şi glucuronida acesteia. p-Hidroxiconidina nu traversează bariera hematoencefalică şi nu are efect hipotensiv la om.

ci

ci

Clonidina

(Catapres)

Acetat de Guanabenz. Acetatul de guanabenz, [(2,6-diclor-benziliden)amino]guanidină monoacetat (Wytensin), este un agonist central a2-adrenergic care reduce eliberarea

de norepinefrină din neuron atunci când este stimulat. Efectul medicamentului are ca rezultat scăderea tonusului simpatic în inimă, rinichi şi vasele de sânge periferice. Medicamentul nu produce hipotensiune ortostatică.

Clorhidrat de Guanfacină. Clorhidratul de guanfacină, N- (aminoiminometil)-2,6-diclorbenzenacetamidă (Tenex), este înrudit structural cu clonidină clorhidrat şi acetat de guanabenz şi împărtăşeşte multe dintre proprietăţile lor farmacologice. Medicamentul are o durată de acţiune mai lungă decât clorhidratul de clonidină sau acetatul de guanabenz. Durează până la 24 de ore. De asemenea, este nevoie de mult mai mult timp (8-12 ore) pentru ca efectul maxim să apară după administrarea medicamentului.

MEDICAMENTE VASODILATOARE ACŢIONARE ASUPRA

MUSCUL NETED

Reducerea tonusului musculaturii netede arteriale poate apărea prin multe mecanisme, cum ar fi reducerea tonusului simpatic, stimularea receptorilor jB-adrenergici sau chiar acţiunea directă asupra sistemului vascular, fără interferenţe din partea inervaţiei autonome. Medicamentele care acţionează asupra muşchiului neted arteriolar cresc, de asemenea, activitatea reflexă simpatică, determinând o creştere a frecvenţei cardiace şi a debitului cardiac şi stimulând eliberarea de renină, care creşte retenţia de sodiu şi volumul plasmatic. Ca urmare, este obişnuită administrarea concomitentă de saluretice şi medicamente blocante ^-adrenergice cu aceşti agenţi.

Agenţii antihipertensivi care produc vasodilataţie a muşchilor netezi pot fi împărţiţi în două categorii: vasodilatatoare cu acţiune directă şi cu acţiune indirectă. Vasodilatatoarele cu acţiune indirectă pot fi diferenţiate de vasodilatatoarele cu acţiune directă, prin aceea că îşi produc efectul interferând cu stimulii vasoconstrictori, iar locul lor principal de acţiune nu este neapărat muşchiul neted vascular în sine. Vasodilatatoarele cu acţiune indirectă includ medicamente simpaticolitice, cum ar fi rezerpina; ^-antagonişti adrenergici, cum ar fi clorhidratul de prazosin; inhibitori ai ECA; şi antagonişti ai receptorilor angiotensinei II, cum ar fi saralysin. Vasodilatatoarele cu acţiune directă includ clorhidratul de hidralazină, nitroprusiatul de sodiu, deschizătorii canalelor de potasiu şi agenţii de blocare a canalelor de calciu.58

Clorhidrat de hidralazină, USP. Hidralazină clorhidrat, 1-hidrazinoftalazină monoclorhidrat (Apresoline hydrochloride), provine din munca unui chimist59 care încerca să producă nişte compuşi chimici neobişnuiţi şi din observaţia60 că acest

compus avea proprietăți antihipertensive. Apare sub formă de cristale galbene și este solubilă în apă în proporție de aproximativ 3%. O soluție apoasă 2% are un pH de 3,5 până la 4,5.

Clorhidratul de hidralazină este util în tratamentul hipertensiunii arteriale moderate până la severe. Este adesea folosit împreună cu agenți antihipertensivi mai puțin puternici, deoarece efectele secundare apar frecvent atunci când este utilizat singur în doze adecvate. În combinații, poate fi utilizat în doze mai mici și mai sigure. Acțiunea sa pare să fie centrată pe mușchiul neted al pereților vasculari, cu scăderea rezistenței periferice la fluxul sanguin. Acest lucru are ca rezultat creșterea fluxului sanguin prin vasele de sânge periferice. De asemenea, are proprietatea unică de a crește fluxul sanguin renal, un aspect important la pacienții cu insuficiență renală.

Clorhidratul de hidralazină acționează asupra mușchilor netezi vasculari pentru a provoca relaxare. Mecanismul său de acțiune este neclar. Interferează cu intrarea Ca2+ și cu eliberarea de Ca2+ din depozitele intracelulare și se pare că provoacă activarea guanilat-ciclazei, ducând la niveluri crescute de cGMP. Toate aceste evenimente biochimice pot provoca vasodilatație.

Absorbția clorhidratului de hidralazină administrată oral este rapidă și aproape completă. Efectul hipotensiv maxim este demonstrat în decurs de 1 oră. Medicamentul este excretat rapid de rinichi, iar în 24 de ore, 75% din cantitatea totală administrată apare în urină sub formă de metaboliți sau medicament nemodificat. Clorhidratul de hidralazină este supus oxidării benzilice, formării glucuronidelor și N-acetilării de către enzimele microzomale din țesuturi (Fig. 19.15). Acetilarea pare a fi un factor determinant major al ratei de eliminare hepatică a medicamentului din sânge și, prin urmare, al disponibilității sistemice.61 Acetilarea rapidă are ca rezultat un raport de extracție hepatică înalt din sânge și o eliminare mai mare la primul pasaj.

Clorhidratul de hidralazină este mai eficient din punct de vedere clinic atunci când este administrat concomitent cu medicamente care antagonizează transmiterea adrenergică (de exemplu, antagoniști ^-adrenergici, rezerpină, monosulfat de guanetidină, metildopa și clorhidrat de clonidină). Când se administrează împreună cu diuretice, este util în tratamentul ICC.

Clorhidratul de hidralazină este comercializat ca terapie combinată cu izosorbid sub denumirea comercială BiDil, special pentru afro-americanii cu CHF.

Nitroprusiatul de sodiu, USP. Nitroprusiatul de sodiu, nitrofericianura de sodiu, pentacianonitrozilferatul disodic(2) Na2[Fe(CN)5NO] (Nipride, Nitropress), este unul dintre cele mai puternice medicamente care scad tensiunea arterială. Utilizarea sa este limitată la urgențe hipertensive datorită duratei sale scurte de acțiune. Eficacitatea

nitroprusiatului de sodiu ca antihipertensiv este cunoscută din 1928, dar abia în 1955 a fost stabilită eficacitatea sa ca medicament62. Medicamentul diferă de alte vasodilatatoare, prin aceea că vasodilatația are loc atât în paturile vasculare venoase, cât și arteriale. Nitroprusiatul de sodiu este o pulbere solubilă în apă, de culoare brun roșcat, care este descompusă de lumină atunci când este în soluție. Efectul hipotensiv al substanței chimice este rezultatul formării de NO in situ (discutat la titlul „Nitrovasodilatatoare"), ridicând nivelurile celulare de cGMP. Nitroprusiatul de sodiu este metabolizat de ficat, producând tiocianat. Deoarece tiocianatul este excretat prin rinichi, pacienții cu insuficiență renală pot suferi toxicitate pentru tiocianat.

Na2[Fe(CN)5NO]. 2H2O

eu

Nitroprusiat de sodiu (Nipride) (Nitropress)

INHIBITORI DE FOSFODIESTERAZĂ DE TIP 5

După cum sa discutat pe parcursul acestui capitol, fosfodiesterazele de nucleotide ciclice constituie un grup de enzime care catalizează hidroliza diferitelor nucleotide ciclice, inclusiv cAMP și cGMP. Contractilitatea tuturor tipurilor de mușchi este reglată în primul rând de fosforilarea reversibilă a proteinei miozinei. Fosforilarea miozinei îi permite să interacționeze cu actina, ceea ce are ca rezultat contracția musculară. Prin diferite mecanisme, cAMP și cGMP interferează cu capacitatea miozinei de a fi fosporilate și/sau de a interacționa cu actina. Aceasta, la rândul său, are ca rezultat relaxarea musculară. Agenții care interferează cu degradarea nucleotidei ciclice au utilitate în tratarea hipertensiunii arteriale, a disfuncției erectile etc. Fosfodiesteraza de tip 5 (PDE5) este responsabilă de hidroliza catalitică a cGMP în mușchiul neted al arterelor din penis și plămâni. S-a demonstrat că inhibitorii acestei fosfodiesteraze relaxează arterele penisului, permițând astfel corpului cavernos să se umple cu sânge și ajutând la o erecție.63

PRODUSE

Citrat de Silenafil. Sildenafilul, 1-[4-etoxi-3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-fenilsulfonil]-4-metilpiperazin citratul (Viagra), este un inhibitor puternic al PDE5. A fost studiat inițial pentru utilizare în hipertensiune arterială și angina pectorală datorită capacității sale de a crește nivelurile intracelulare de nucleotide ciclice. Cu toate acestea, în timpul studiilor clinice de fază I, sa observat că medicamentul a avut un efect redus asupra anginei și a fost imprevizibil în gestionarea hipertensiunii arteriale. Cu toate acestea, pacienții au observat că au existat efecte îmbunătățite în disfuncția lor sexuală. Prin urmare, producătorul a decis să dezvolte compusul de investigație pentru tratarea disfuncției erectile, mai degrabă decât pentru angina sau hipertensiunea arterială. În martie 1998, FDA a aprobat medicamentul pentru utilizare în disfuncția erectilă, devenind primul agent oral aprobat pentru tratarea disfuncției erectile în Statele Unite. În decurs de un an, a avut în curând vânzări anuale de peste 1 miliard de dolari pe an. Structura chimică a

sildenafilului este similară cu cea a cGMP şi acţionează ca un agent de legare competitiv al PDE5.

Sildenafilul este, de asemenea, eficient în boala rară, HAP (prezentată mai devreme în acest capitol la „Antagonistul receptorilor de endotelină"). Prin creşterea nivelului de cicli nucleotide, relaxează peretele arterial, ducând la scăderea rezistenţei şi a presiunii arteriale pulmonare. Ca urmare a distribuţiei selective a PDE-5 în muşchiul neted arterial al plămânilor şi penisului, sildenafilul acţionează selectiv în aceste zone. În iunie 2005, FDA a aprobat sildenafilul (Revatio) pentru gestionarea HAP. Pentru a evita confuzia cu utilizarea sa fie în HAP, fie în disfuncţia erectilă, produsul utilizat pentru disfuncţia erectilă este o tabletă ovală albastră, în timp ce produsul utilizat pentru gestionarea HAP este o tabletă rotundă albă.63

Clorhidrat de vardenafil. Vardenafilul, 4-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-9-metil-7-propil-3,5,6,8-tetrazabiciclo[4.3.0]nona-3,7,9-trien-2-onă (Levitra), a fost a doua PDE introdusă pe piaţa SUA5. Metabolizarea vardenafilului se face în principal prin CYP3A4. Ca atare, utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4, cum ar fi ritonavir, indinavir, ketoconazol, precum şi a inhibitorilor moderati ai CYP3A, cum ar fi eritromicina, determină de obicei creşteri semnificative ale concentraţiilor plasmatice de vardenafil.

Tadalafil. Tadalafil, (6Ă-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-dionă (Cialis), este un inhibitor potenţial. A primit aprobarea FDA pentru tratamentul disfuncţiei erectile în decembrie 2003. Datorită timpului său de înjumătăţire de 17,5 ore, este comercializat ca tratament de 36 de ore. Tadalafilul este metabolizat în principal de enzimele hepatice, inclusiv CYP3A4. S-a demonstrat că utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4, cum ar fi ritonavir, indinavir, ketoconazol, precum şi a inhibitorilor moderati ai CYP3A, cum ar fi eritromicina, conduce la creşteri semnificative ale concentraţiilor plasmatice de tadalafil. La fel ca sildenafilul, tadalafilul este sub investigaţie clinică pentru gestionarea PAH.64

AGONISTI DE CANAL DE POTASIU

Cei doi agenţi care pot fi clasificaţi în această categorie sunt diazoxidul şi minoxidilul. Aceste medicamente sunt numite şi deschizători de canale de potasiu. Aceşti agenţi activează canalele de potasiu sensibile la ATP, ceea ce duce la o scădere a Ca2+ intracelular şi reduce

excitabilitatea muşchiului neted. Acţiunea principală a acestor medicamente este deschiderea canalelor de potasiu în membrana plasmatică a muşchiului neted vascular. Urmează un eflux de potasiu din celulă, care are ca rezultat hiperpolarizarea membranei, care produce o influenţă inhibitoare asupra excitaţiei membranei şi vasodilataţiei ulterioare.

Diazoxid, USP. Diazoxidul este utilizat ca sare de sodiu a 7-clor-3-metil-2A-1,2,4-benzotiadiazinei 1,1-dioxidului (Hyperstat IV). Diazoxidul scade rezistenţa vasculară periferică, creşte debitul cardiac şi nu compromite fluxul sanguin renal.

Acesta este un analog des-sulfamoil al diureticelor benzotiazinice şi are o similaritate structurală apropiată cu clorotiazida. A fost dezvoltat intenţionat pentru a creşte acţiunea antihipertensivă a tiazidelor şi pentru a minimiza efectul diuretic.

Este utilizat prin injectare intravenoasă ca agent antihipertensiv cu acţiune rapidă pentru reducerea de urgenţă a tensiunii arteriale la pacienţii internaţi cu hipertensiune arterială accelerată sau malignă. Mai mult de 90% este legat de proteinele serice şi este necesară prudenţă atunci când este utilizat împreună cu alte medicamente legate de proteine care pot fi înlocuite de diazoxid. Injecţia se face rapid pe cale intravenoasă pentru a asigura efectul maxim. Doza iniţială este de obicei de 1 mg/kg greutate corporală, cu o a doua doză administrată dacă prima injecţie nu scade în mod satisfăcător tensiunea arterială în decurs de 30 de minute. Dacă este necesar, se pot administra doze suplimentare la intervale de 4 până la 24 de ore. Terapia antihipertensivă orală se începe cât mai curând posibil.

Injecţia are un pH de aproximativ 11,5, care este necesar pentru a transforma medicamentul în sarea sa de sodiu solubilă. Nu există o descompunere chimică semnificativă după depozitarea la temperatura camerei timp de 2 ani. Când soluţia este expusă la lumină, se întunecă.

Minoxidil, USP. Minoxidilul, 2,4-diamino-6-piperidinopirimidin-3-oxid (Loniten), a fost dezvoltat ca rezultat al înlocuirii izosterice a unui fragment de triaminotriazină cu triaminopirimidină. S-a observat iniţial că triaminotriazinele sunt vasodilatatoare puternice la pisici şi câini, ca urmare a formării lor de A-oxizi la aceste animale. Triazinele au fost inactive la oameni din cauza incapacităţii lor de a forma metaboliţi A-oxid; aceasta a dus la descoperirea minoxidilului. Minoxidilul este singurul vasodilatator cu acţiune directă care necesită activare metabolică pentru a-şi produce efectul antihipertensiv (Fig. 19.16). Este transformat în minoxidil sulfat în ficat de către o enzimă sulfotransferază.65

Proprietăţile antihipertensive ale minoxidilului sunt similare cu cele ale clorhidratului de hidralazină, prin aceea că minoxidilul poate scădea rezistenţa vasculară arteriolară. Minoxidilul îşi exercită acţiunea vasodilatatoare printr-un efect direct asupra muşchiului

neted arteriolar şi pare să nu aibă nici un efect asupra SNC sau asupra sistemului nervos adrenergic la animale.66 Timpul de înjumătăţire plasmatică este de 4,5 ore, iar efectul antihipertensiv poate dura până la 24 de ore.

Minoxidilul este utilizat pentru hipertensiunea arterială severă, care este dificil de controlat cu alţi agenţi antihipertensivi. Medicamentul are

Figura 19.16 • Activarea minoxidilului.

unele dintre efectele secundare caracteristice ale medicamentelor vasodilatatoare directe. Provoacă retenţie de sodiu şi apă şi poate necesita administrarea concomitentă a unui diuretic. De asemenea, minoxidilul provoacă tahicardie reflexă, care poate fi controlată prin utilizarea unui agent blocant ^-adrenergic.

Soluţia topică de minoxidil este utilizată pentru a trata alopecia androgenitică (chelie de tip masculin). Deşi mecanismul nu este clar înţeles, se crede că minoxidilul topic creşte fluxul sanguin cutanat, ceea ce poate stimula creşterea părului. Stimularea creşterii părului este atribuită vasodilataţiei în apropierea aplicării medicamentului, rezultând o mai bună hrănire a foliculilor de păr locali.

AGENŢI INOTROPI POZITIVI

Agenţii care cresc cu succes forţa de contracţie a inimii pot fi deosebit de utili în tratamentul ICC. În ICC, inima nu poate menţine un flux sanguin suficient către diferite organe pentru a furniza sânge bogat în oxigen. Agenţii care măresc forţa de contracţie permit distribuirea unor cantităţi mai mari de sânge în tot organismul şi, la rândul lor, reduc simptomele asociate cu ICC. Majoritatea agenţilor inotropi pozitivi îşi manifestă efectele asupra forţei de contracţie prin modificarea mecanismului de cuplare implicat în procesul contractil miocardic.

Glicozidele digitale, un amestec de produse izolate din digitale, Digitalis spp., au fost folosite pentru prima dată ca medicament pentru inimă încă din anul 1500 î.Hr., când în Papirusul Ebers, egiptenii antici şi-au raportat succesul în utilizarea acestor produse. De-a lungul istoriei, aceste extracte de plante au fost folosite şi ca otrăvuri de săgeţi, emetice şi diuretice. Dihotomia dintre efectele otrăvitoare şi proprietăţile benefice ale inimii este evidentă şi astăzi. Glicozidele cardiace sunt utilizate şi astăzi în tratamentul ICC şi fibrilaţiei atriale, cu o atenţie deosebită în monitorizarea toxicităţii pe care o posedă aceşti agenţi.

Glicozidele cardiace includ două clase distincte de compuşi - cardenolide şi bufadienolide. Acestea diferă în substituţiile la poziţia C-17, unde cardenolidele posedă un inel butirolactonă nesaturat, în timp ce bufadienolidele au un inel ^-pironă. Din punct de vedere farmacologic, ambele au proprietăţi similare şi se găsesc în multe dintre aceleaşi surse naturale, inclusiv specii de plante şi broaşte râioase. De departe, cele mai importante surse includ Digitalis purpurea şi Digitalis lanata. În 1785, William Withering a publicat An Account of the Foxglove and Its Medical Uses: With Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases, în care descrie utilizarea benefică a foxglove în hidropizie (edem), care există adesea în CHF.

Chiar şi cu progresele recente în chimia organică sintetică cuplată cu utilizarea chimiei combinatorii, nicio terapie nouă nu a înlocuit glicozidele cardiace. În plus, utilizarea perenă a acestor agenţi de-a lungul multor secole este şi mai remarcabilă atunci când se ia în considerare durata de viaţă utilă a unui medicament „blockbuster" pe piaţa actuală. Acest fapt remarcabil se bazează, pur şi simplu, pe capacitatea unică a naturii de a produce substanţe extraordinar de bioactive, care posedă în mod caracteristic atât o porţiune lipofilă în inelul steroidic, cât şi o porţiune hidrofilă în inelele glicozidice. Utilizarea terapeutică a acestor agenţi depinde în mare măsură de un echilibru între diferitele caracteristici de solubilitate ale structurii steroizilor şi tipul şi numărul de unităţi de zahăr ataşate acesteia. Deşi proprietăţile farmacologice fundamentale aparţin nucleului steroidic, zaharurile joacă un rol critic în efectele biologice provocate, deoarece cresc solubilitatea în apă a sistemului lipidic, făcându-le mai disponibile pentru translocare într-un mediu apos şi, în acelaşi timp, permiţând transportul peste locurile grase. Aceste proprietăţi se echilibrează în mod unic unele pe altele şi permit o translocare cu succes în locurile receptive din organism. În cele din urmă, steroidul lipofil joacă, de asemenea, un rol specific în debutul şi durata de acţiune a agentului. Pe măsură ce inelele steroidiene sunt modificate cu grupări polare (de exemplu, hidroxili), debutul creşte, iar durata de acţiune scade. Reziduurile de zahăr sunt substituite pe C-3 al steroidului şi, în general, sunt digitoxoză, glucoză, ramnoză sau cimaroză.

Glicozidele cardiace îşi provoacă efectele prin inhibarea pompei Na+/K+-ATPazei. Inhibarea acestei pompe creşte concentraţia intracelulară de Na+, care afectează schimbul Na+/Ca2+. Aceasta creşte concentraţiile intracelulare de Ca2+, care este disponibil pentru a activa proteinele contractile actină şi miozina, sporind astfel forţa de contracţie. De asemenea, se sugerează că aceşti agenţi au alte mecanisme compensatorii, inclusiv sensibilitatea la baroreceptori, care au ca rezultat condiţii îmbunătăţite pentru pacienţii care suferă de ICC.

Digoxină. Digoxina (Lanoxin) este un preparat purificat de digitalică din D. lanata şi reprezintă cea mai utilizată glicozidă digitalică. Această utilizare largă este în primul rând rezultatul debutului său rapid şi al timpului de înjumătăţire scurt. Poziţia 3 a steroidului este înlocuită cu trei resturi de digitoxoză care, atunci când sunt îndepărtate, furnizează o genină sau un steroid aglicon care este încă capabil de legare la receptor, dar cu farmacocinetica alterată.

Digitala. Digitalis (Crystodigin) este izolat din D. lanata şi D. purpurea, printre alte Digitalis spp., şi este principalul glicozid activ în frunza digitalei, cu 1 mg digitoxină

egal cu 1 g de terapie frunze digitale. La pacienții care omit dozele, digitalicul este foarte util pentru terapia de întreținere datorită timpului de înjumătățire mai lung pe care îl oferă. Durata mai lungă și timpul de înjumătățire crescut sunt rezultatul lipsei hidroxilui C-12 care este prezent în digoxină. În digoxină, acest hidroxi joacă două roluri: (a) servește ca loc pentru metabolism, ceea ce reduce timpul de înjumătățire al compusului; și (b) dă un caracter mai hidrofil, ceea ce are ca rezultat o solubilitate mai mare în apă și o eliminare renală ușoară.

Amrinone. În timpul funcției normale a inimii, cAMP îndeplinește roluri importante în reglarea nivelurilor intracelulare de calciu. Adică, anumite canale de calciu și locuri de stocare pentru calciu trebuie activate de protein kinaze dependente de cAMP. Deoarece cAMP joacă un rol indirect în procesul de contractilitate, agenții care inhibă degradarea acestuia vor furniza mai mult calciu pentru contracția cardiacă. O enzimă fosfodiesteraza care este implicată în hidroliza cAMP miocardului este F-III. Amrinonă, 5-amino (3,4'-dipiridină)-6 1

(H)-one (Inocor), posedă efecte izotrope pozitive ca urmare a capacității sale de a inhiba această fosfodiesterază. În 1999, Comitetul de Nomenclatură al USP și Consiliul pentru Numele Adoptate din Statele Unite (USAN) au aprobat schimbarea denumirii comune și a titlului actual al monografiei oficiale a amrinonei în inamrinonă. Această modificare a nomenclaturii a fost rezultatul confundării amrinonei cu amiodarona din cauza asemănării numelor. S-a raportat că acest lucru a cauzat confuzie între produsele care au condus la erori de medicație, dintre care unele au dus la răni grave sau deces.

Milrinone. Milrinona, 1,6-dihidro-2-metil-6-oxo-3,4'-bipiridin-5-carbonitril (Primacor), este un alt inhibitor de dipiridin fosfodiesteraza F-III care posedă proprietăți farmacologice similare cu cele ale amrinonei. Inhibarea degradării AMPc are ca rezultat o creștere a forței de contracție a mușchiului cardiac.

Milrinone (Primacor)

Capitolul 19 # Agenţii cardiovasculari 647 boala aterosclerotică poate fi tratată prin medicaţie sau intervenţie chirurgicală.

Hiperlipidemia este cel mai răspândit indicator al susceptibilităţii la bolile cardiace aterosclerotice; este un termen folosit pentru a descrie nivelurile plasmatice crescute ale lipidelor care sunt de obicei sub formă de lipoproteine. Hiperlipidemia poate fi cauzată de o boală de bază care implică ficatul, rinichii, pancreasul sau tiroida sau poate să nu fie atribuită vreunei boli recunoscute. În ultimii ani, lipidele au fost implicate în dezvoltarea aterosclerozei la om. Ateroscleroza poate fi definită ca modificări degenerative ale intimei arterelor medii şi mari. Această degenerare include acumularea de lipide, carbohidraţi complecşi, sânge şi produse din sânge şi este însoţită de formarea de ţesut fibros şi depuneri de calciu pe intimă a vaselor de sânge. Aceste depozite sau plăci scad lumenul arterei, îi reduc elasticitatea şi pot crea focare pentru trombi şi ocluzia ulterioară a vasului de sânge.

Clasele de lipoproteine

Lipoproteinele sunt macromolecule formate din substanţe lipidice (colesterol, trigliceride) legate necovalent cu proteine şi carbohidraţi. Aceste combinaţii solubilizează lipidele şi le împiedică să formeze agregate insolubile în plasmă. Au o formă sferică şi constau dintr-un miez nepolar înconjurat de un monostrat de fosfolipide ale căror grupe polare sunt orientate spre faza lipidică a plasmei. În monostratul fosfolipidic sunt incluse un număr mic de molecule de colesterol şi proteine denumite apolipoproteine. Apolipoproteinele par a fi capabile să solubilizeze lipidele pentru transport într-un mediu apos, cum ar fi plasma (Fig. 19.17).

Diferitele lipoproteine găsite în plasmă pot fi separate prin tehnici ultracentrifuge în chilomicroni, lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL), lipoproteine cu densitate intermediară (IDL), lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) şi lipoproteine cu densitate mare (HDL). Acestea se corelează cu separările electroforetice ale lipoproteinelor după cum urmează: chilomicroni, pre-8-lipoproteine (VLDL), larg

jB-lipoproteina (IDL), jB-lipoproteina (LDL) şi a-lipoproteina (HDL).

Chilomicronii conţin 90% trigliceride în greutate şi provin din grăsimi exogene din dietă. Ele sunt cele mai puţin dense dintre lipoproteine şi migrează cel mai puţin sub influenţa unui curent electric. Chilomicronii sunt în mod normal absenţi în plasmă după 12 până la 24 de ore de post. VLDL este compus din aproximativ 60% trigliceride, 12% colesterol şi 18% fosfolipide. Are originea în ficat din FFA. Deşi VLDL poate fi izolat din plasmă, este catabolizat rapid în IDL, care este degradat în continuare în LDL. În mod normal, IDL este, de asemenea, catabolizat rapid la LDL, dar de obicei nu este izolat din plasmă. LDL constă din 50% colesterol şi 10% trigliceride. Aceasta este principala proteină purtătoare de colesterol. La persoanele normale, această lipoproteină reprezintă aproximativ 65% din colesterolul plasmatic şi reprezintă o preocupare majoră în stările de boală hiperlipidemică. LDL se formează din catabolismul intravascular al VLDL. HDL este compus din 25% colesterol şi 50% proteine şi reprezintă aproximativ 17% din colesterolul total din plasmă.

Metabolismul lipoproteinelor

Rata cu care colesterolul şi trigliceridele intră în circulaţie din ficat şi intestinul subţire depinde de aportul de lipide şi proteine necesare formării complexelor lipoproteice. Deşi componenta proteică trebuie sintetizată, lipidele pot fi obţinute fie din biosinteză de novo în ţesuturi, fie din dietă. Reducerea lipidelor plasmatice prin dietă poate întârzia dezvoltarea aterosclerozei. Mai mult, utilizarea medicamentelor care scad asimilarea lipidelor în organism plus dieta scade mortalitatea prin boli cardiovasculare.67

Mecanismele de transport al lipidelor care există transportă colesterolul şi trigliceridele între ficat, intestin şi alte ţesuturi. În mod normal, lipidele plasmatice, inclusiv colesterolul lipoproteic, sunt ciclate în şi din plasmă şi nu provoacă acumulare extinsă de depozite în pereţii arterelor. Factorii genetici şi modificările nivelurilor hormonale afectează transportul lipidelor prin modificarea concentraţiilor de enzime şi a conţinutului de apoproteine, precum şi a numărului şi a activităţii receptorilor de lipoproteine. Această relaţie complexă face ca tratamentul tuturor hiperlipoproteinemiilor printr-o abordare singulară să fie dificil, dacă nu nepractic.

Lipidele sunt transportate atât pe căi exogene, cât şi pe cele endogene. Pe calea exogenă, grăsimea alimentară (trigliceride şi colesterol) este încorporată în particule mari de lipoproteine (chilomicroni), care intră în sistemul limfatic şi sunt apoi trecute în plasmă. Chilomicronii sunt acţionaţi de lipoprotein lipaza din capilarele ţesutului adipos, formând trigliceride şi monogliceride. FFA traversează membrana endotelială a capilarului şi sunt încorporate în trigliceride în ţesut pentru depozitare sub formă de grăsime sau sunt utilizate pentru energie prin metabolism oxidativ. Restul de chilomicron din capilar ajunge la ficat şi este eliminat din circulaţie prin legarea de un receptor care recunoaşte componentele apoproteinei E şi B-48 ale restului de chilomicron.

În calea endogenă de transport al lipidelor, lipidele sunt secretate din ficat. Acestea sunt trigliceridele şi colesterolul combinate cu apoproteina B-100 şi apoproteina E pentru a forma VLDL. VLDL este acţionat de lipoprotein lipaza din capilarele ţesutului adipos pentru a genera FFA şi un IDL.

Calea exogenă

Lipoprotein Lipaza

Chilomicroni — > Resturi

FFA

receptor

Ficat

Calea endogenă

- receptor LDL -

Extrahepatic

Figura 19.18 • Căile exogene şi endogene ale metabolismului lipoproteinelor.

Unele IDL se leagă de receptorii LDL din ficat şi sunt eliminate din plasmă prin endocitoză. Aproximativ jumătate din IDL circulant este convertit în LDL în plasmă prin pierderea suplimentară de trigliceride. Acest LDL are un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 1,5 zile şi reprezintă 60% până la 70% din colesterolul din plasmă. Aceste particule LDL se leagă de receptorii LDL din ţesuturile extrahepatice şi sunt îndepărtate din plasmă. Nivelurile receptorilor LDL variază în funcţie de nevoia ţesuturilor extrahepatice de a lega LDL pentru a utiliza colesterolul. Ţesutul extrahepatic eliberează ulterior HDL. Colesterolul plasmatic liber poate fi adsorbit pe HDL şi pe esterii colesterolului formaţi de enzima lecitin-colesterol aciltransferaza (LCAT). Aceşti esteri sunt transferaţi de la HDL la VLDL sau LDL în plasmă pentru a finaliza ciclul. Căile pentru metabolismul lipoproteinelor plasmatice pe căile exogene şi endogene sunt prezentate în Figura 19.18.

Hiperlipoproteinemii

Tulburările lipidice sunt legate de probleme ale metabolismului lipoproteinelor68 care creează condiţii de hiperlipoproteinemie. Hiperlipoproteinemiile au fost clasificate în şase tipuri, fiecare dintre acestea fiind tratată diferit (Tabelul 19.5).

Modelul anormal de lipoprotein caracteristic tip I este cauzat de o scădere a activităţii lipoprotein lipazei, o enzimă care hidrolizează în mod normal trigliceridele prezente în chilomicroni şi curăţă plasma de această fracţie lipoproteică. Deoarece trigliceridele găsite în chilomicroni provin în primul rând din surse exogene, acest tip de hiperlipoproteinemie poate fi tratată prin scăderea aportului de grăsimi alimentare. În prezent, nu există medicamente care să poată fi utilizate pentru a contracara eficient hiperlipidemia de tip I.

Hiperlipoproteinemia de tip II a fost împărţită în tipurile IIa şi IIb. Tipul IIa se caracterizează prin niveluri crescute de LDL (^-lipoproteine) şi niveluri normale de trigliceride. Această tulburare de subtip este foarte frecventă şi poate fi cauzată de catabolismul perturbat al LDL. Tipul IIb diferă de tipul IIa, prin faptul că această hiperlipidemie are niveluri crescute de VLDL în plus faţă de nivelurile de LDL. Hiperlipoproteinemia de tip II este adesea în mod clar familială şi frecvent moştenită ca o anomalie autosomal dominantă cu penetrare şi expresie completă în copilărie. Pacienţii au fost trataţi prin utilizarea restricţiilor alimentare privind colesterolul şi grăsimile saturate. Acest

tip de hiperlipoproteinemie răspunde la o anumită formă de chimioterapie. Terapia combinată poate readuce nivelul LDL la normal.

Tipul III este o tulburare rară caracterizată printr-o bandă largă de lipoproteine jB. Ca şi tipul II, este şi familial. Pacienţii răspund favorabil la dietă şi terapie medicamentoasă.

În hiperlipoproteinemia de tip IV, nivelurile de VLDL sunt crescute. Deoarece acest tip de lipoproteină este bogat în trigliceride, nivelurile plasmatice ale trigliceridelor sunt crescute. Defectul metabolic care cauzează tipul IV este încă necunoscut; această formă de hiperlipidemie răspunde totuşi la dietă şi terapie medicamentoasă.

Hiperlipoproteinemia de tip V are niveluri ridicate de chilomicroni şi VLDL, ducând la niveluri ridicate de trigliceride plasmatice. Defectul biochimic al hiperlipoproteinemiei de tip V nu este înţeles. Eliminarea grăsimilor din dietă este afectată, iar reducerea grăsimilor din dietă este indicată împreună cu terapia medicamentoasă.

Clofibrat, USP. Clofibratul, 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropionatul de etil (Atromid-S), este un lichid stabil, incolor până la galben pal, cu un miros slab şi un gust caracteristic. Este solubil în solvenţi organici, dar insolubil în apă.

Clofibratul este preparat printr-o sinteză Williamson, condensând ^-clorofenol cu a-bromoizobutirat de etil sau prin interacţiunea unui amestec de acetonă, ^-clorofenol şi cloroform în prezenţa excesului de hidroxid de potasiu. Acidul obţinut prin oricare dintre aceste metode este esterificat pentru a da clofibrat. Atât acidul cât şi esterul sunt activi; acesta din urmă este însă preferat pentru uz medicinal. Clofibratul este hidrolizat rapid la acid 2-^-clorofenoxi-2-metilpropionic de către esteraze in vivo şi, legat de albumina serică, circulă în sânge. Acidul a fost investigat ca agent hipolipidemic. Este absorbit mai lent şi într-o măsură mai mică decât este esterul. Sarea de aluminiu a acidului dă niveluri în sânge chiar mai mici decât acidul ^-clorofenoxi-2-metilpropionic.69

Clofibratul este medicamentul de elecţie în tratamentul hiperlipoproteinemiilor de tip III şi poate fi, de asemenea, util, într-o măsură mai mică, în hiperlipoproteinemiile de tip IIb şi IV. Medicamentul nu este eficient în tipurile I şi IIa.

Clofibratul poate reduce concentraţiile plasmatice atât ale trigliceridelor, cât şi ale colesterolului, dar are un efect clinic mai consistent asupra trigliceridelor. De asemenea, afectează nivelurile plasmatice ale lipoproteinelor prin îmbunătăţirea eliminării trigliceridelor din circulaţie şi determină reducerea VLDL prin stimularea lipoprotein lipazei pentru a creşte catabolismul acestei lipoproteine la LDL.70 Clofibratul scade nivelul trigliceridelor din ser mult mai mult decât nivelul colesterolului şi scade nivelul de FFA şi fosfolipi. Scăderea nivelului de colesterol poate rezulta din mai multe mecanisme. Clofibratul inhibă încorporarea acetatului în sinteza colesterolului, între etapa acetat şi mevalonat, prin inhibarea sn-gliceril-3-fosfat aciltransferazei. Clofibratul reglează, de asemenea, sinteza colesterolului în ficat prin inhibarea reducerii microzomale a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), catalizată de HMG-CoA reductază. Clofibratul poate reduce lipidele plasmatice prin alte mijloace decât afectarea biosintezei colesterolului, cum ar fi creşterea excreţiei prin tractul biliar.

Clofibratul este bine tolerat de majoritatea pacienţilor; cele mai frecvente efecte secundare sunt greaţa şi, într-o măsură mai mică, alte tulburări gastro-intestinale. Doza de anticoagulante, dacă este utilizată împreună cu acest medicament, trebuie redusă cu o treime la jumătate, în funcţie de răspunsul individual, astfel încât timpul de protrombină să poată fi menţinut în limitele dorite.

Clofibrat

(Atromid)

Gemfibrozil. Gemfibrozil, acidul 5-(2,5-dimetilfenoxi)-2,2-dimetilpentanoic (Lopid), este un congener al clofibratului care a fost utilizat pentru prima dată în tratamentul hiperlipoproteinemiei la mijlocul anilor 1970. Mecanismul său de acţiune şi utilizare sunt similare cu cele ale clofibratului. Gemfibrozil reduce nivelurile plasmatice ale trigliceridelor VLDL şi stimulează eliminarea VLDL din plasmă. Medicamentul are un efect redus asupra nivelurilor plasmatice de colesterol, dar provoacă o creştere a HDL.

Gemfibrozilul este absorbit rapid din intestin şi excretat nemodificat în urină. Medicamentul are un timp de înjumătăţire plasmatică de 1,5 ore, dar reducerea concentraţiei plasmatice de VLDL durează între 2 şi 5 zile pentru a deveni evidentă. Efectul maxim al acţiunii sale hipolipidemice poate dura până la 4 săptămâni pentru a se manifesta.

Fenofibrat. Fenofibratul, esterul 1-metiletil al acidului 2-[4-(4-clorbenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoic (Tricor), are caracteristici structurale reprezentate în clofibrat. Diferenţa principală implică al doilea inel aromatic. Acest lucru conferă un caracter lipofil mai mare decât există în clofibrat, rezultând un agent hipocolesterolemic şi de scădere a trigliceridelor mult mai puternic. De asemenea, această modificare structurală are ca rezultat o doză mai mică decât cu clofibrat sau gemfibrozil.

Fenofibrat

(Tricor)

Dextrotiroxină de sodiu, USP. Dextrotiroxina sodică, O-(4-hidroxi-3,5-diiodofenil)-3,5-diiodo-D-tirozină hidrat de sare monosodică, D-3,3',5,5'-tetraiodo-tironina de sodiu (Choloxin), apare ca o pulbere galben deschis până la lustruit. Este stabil în aer uscat, dar se decolorează la expunerea la lumină; prin urmare, ar trebui să fie depozitat în recipiente rezistente la lumină. Este foarte puţin solubil în apă, uşor solubil în alcool şi insolubil în acetonă, cloroform şi eter.

Hormonii secretaţi de glanda tiroidă au o activitate hipocolesterolemică marcată împreună cu celelalte acţiuni ale lor binecunoscute. Constatarea că nu toate principiile active ale tiroidei posedau acelaşi grad de acţiuni fiziologice a condus la căutarea unor congeneri care ar determina o scădere a nivelului de colesterol seric fără alte efecte precum angina pectorală, palpitaţia şi insuficienţa congestivă. Din această căutare a rezultat D-tiroxina. Cu toate acestea, la doza necesară, contaminarea cu L-tiroxină trebuie să fie minimă; în caz contrar, îşi va exercita acţiunile caracteristice. O cale spre D-tiroxină pură optic (pură de cel puţin 99%) este utilizarea unei L-aminoacid oxidază din veninul de şarpe, care acţionează numai asupra izomerului L şi face posibilă separarea.

Mecanismul de acţiune al D-tiroxinei pare a fi stimularea catabolismului oxidativ al colesterolului în ficat prin stimularea hidroxilazei 7-a-colesterol, enzima limitatoare de viteză în conversia colesterolului în acizi biliari. Acizii biliari sunt conjugaţi cu glicina sau taurina şi excretaţi pe cale biliară în fecale. Deşi tiroxina nu inhibă biosinteza colesterolului, creşte numărul de receptori LDL, sporind eliminarea LDL din plasmă.

l l

r

CH2 —CH COOH

eu eu

Dextrotiroxina

(Coloxină)

Utilizarea tiroxinei în tratamentul hiperlipidemiilor nu este lipsită de efecte adverse. Medicamentul creşte frecvenţa şi severitatea atacurilor anginoase şi poate provoca aritmii cardiace.

D-tiroxina potenţează acţiunea anticoagulantelor precum warfarina sau dicumarolul; astfel, doza de anticoagulante utilizate concomitent trebuie redusă cu o treime şi apoi, dacă este necesar, modificată în continuare pentru a menţine timpul de protrombină în limitele dorite. De asemenea, poate creşte cerinţele de dozare pentru insulină sau agenţi hipoglicemici orali dacă sunt utilizaţi concomitent cu aceştia.

Răşină de colestiramină, USP. Colestiramina (Cuemid, Questran) este forma clorură a unei răşini schimbătoare de anioni puternic bazice. Este un copolimer de stiren cu divinilbenzen cu grupări funcţionale de amoniu cuaternar. După ingestia orală, răşina de colestiramină rămâne în tractul gastrointestinal, unde schimbă cu uşurinţă ionii de clorură cu acizi biliari din intestinul subţire, pentru a fi excretată sub formă de săruri biliare în fecale. Răşina de colestiramină este, de asemenea, utilă în scăderea lipidelor plasmatice. Reducerea cantităţilor de acizi biliari reabsorbiţi duce la creşterea catabolismului colesterolului în acizii biliari din ficat. Scăderea concentraţiei acizilor biliari care revin în ficat scade inhibarea feedback-ului de către acizii biliari a 7-a-

hidroxilazei, enzima limitatoare de viteză în conversia colesterolului în acizi biliari, crescând descompunerea colesterolului hepatic. Deşi biosinteza colesterolului este crescută, se pare că rata de catabolism este mai mare, rezultând o scădere netă a nivelului de colesterol plasmatic prin afectarea clearance-ului LDL. Creşterea receptorilor LDL din ficat, care apare atunci când conţinutul său de colesterol este scăzut, măreşte acest eveniment biochimic.

Răşina de colestiramină nu se leagă cu medicamente neutre sau cu săruri de amine; medicamentele acide (sub formă anionică) ar putea fi totuşi legate. De exemplu, în testele pe animale, absorbţia aspirinei administrată concomitent cu răşina a fost redusă doar moderat în primele 30 de minute.

Răşină de colestiramină (Cholybar) (Questran)

Răşina de colestiramină este medicamentul de elecţie pentru hiperlipoproteinemia de tip Ila. Când este utilizat împreună cu o dietă controlată, reduce ^-lipoproteinele. Medicamentul este un polimer insolubil şi, prin urmare, probabil unul dintre cele mai sigure, deoarece nu este absorbit din tractul gastrointestinal pentru a provoca efecte toxice sistemice.

Clorhidrat de Colestipol. Colestipolul (Colestid) este un copolimer granular insolubil, cu greutate moleculară mare, de tetraetilenpentamină şi epiclorhidrina. Funcţionează ca un schimbător de anioni, agent de sechestrare a răşinii într-un mod similar cu cel al răşinii de colestiramină. Clorhidratul de colestipol reduce nivelul colesterolului fără a afecta trigliceridele şi pare a fi deosebit de eficient în tratamentul hiperlipoproteinemiilor de tip II.

Colesevelam. Colesevelam (Welchol) este una dintre cele mai recente adăugări la clasa agenţilor de sechestrare a acizilor biliari. Structura sa este destul de nouă şi, la prima vedere, pare să semene cu exemplele anterioare de colestiramină şi colestipol. Totuşi, nu posedă ioni de clorură şi, strict vorbind, nu este o răşină schimbătoare de anioni. Acest compus are o selectivitate bună atât pentru acizii biliari trihidroxi, cât şi pentru dihidroxi. Selectivitatea pentru aceşti derivaţi hidroxilaţi oferă o perspectivă asupra efectelor secundare reduse pe care le posedă colesevelam, în comparaţie cu colestiramină şi colestipol. Spre deosebire de agenţii mai vechi, colesevelam nu are o incidenţă mare de a provoca constipaţie. Acest lucru rezultă din capacitatea compusului de a „capta" apă ca rezultat al afinităţii sale pentru sistemul hidroxil (adică, legăturile de hidrogen fie cu acidul biliar, fie cu apa). La rândul său, acest lucru produce materiale mai moi, asemănătoare gelului, care sunt mai uşor de excretat.

Acid nicotinic. Acidul nicotinic, acidul 3-piridincarboxilic (Niacin), este eficient în tratamentul tuturor tipurilor de hiperlipoproteinemie, cu excepția tipului I, în doze peste cele administrate ca supliment de vitamine. Medicamentul reduce sinteza VLDL și, ulterior, produsele sale plasmatice, IDL și LDL. Nivelurile de trigliceride plasmatice sunt reduse din cauza scăderii producției de VLDL. Nivelurile de colesterol sunt scăzute, la rândul lor, din cauza ratei scăzute de formare a LDL din VLDL. Deși niacina este medicamentul de elecție pentru hiperlipoproteinemiile de tip II, utilizarea sa este limitată din cauza efectelor secundare vasodilatatoare. Înroșirea apare practic la toți pacienții, dar în general dispare atunci când medicamentul este întrerupt.

Efectele hipolipidemice ale niacinei pot fi cauzate de capacitatea sa de a inhiba lipoliza (adică, împiedică eliberarea de FFA și glicerol din țesuturile adipoase). Prin urmare, există o rezervă redusă de FFA în ficat și diminuarea biosintezei lipoproteinelor, ceea ce reduce producția de VLDL. Scăderea formării de lipoproteine duce la un grup de colesterol neutilizat încorporat în mod normal în VLDL. Acest exces de colesterol este apoi excretat prin tractul biliar.

Niacina (acidul nicotinic) poate fi administrată sub formă de nicotinat de aluminiu (Nicalex). Acesta este un complex de hidroxi nicotinat de aluminiu și niacină. Sarea de aluminiu este hidrolizată în hidroxid de aluminiu și niacină în stomac. Sarea de aluminiu pare să nu aibă niciun avantaj față de acidul liber. Reacția hepatică pare mai răspândită decât în cazul niacinei.

Acidul nicotinic a fost esterificat pentru a prelungi efectul hipolipidemic. Tetranicotinatul de pentaeritritol a fost mai eficient experimental decât niacina în reducerea nivelului de colesterol la iepuri. Poliesterii sorbitol și hexanicotinat de mioinozitol au fost utilizați în tratamentul pacienților cu ateroscleroză obliterantă.

Doza obișnuită de întreținere de niacină este de 3 până la 6 g/zi, administrată în trei prize. Medicamentul se administrează de obicei la ora mesei pentru a reduce iritația gastrică care însoțește adesea dozele mari.

Acid nicotinic (niacina)

ft-sitosterol. Sitosterolul este un sterol vegetal, a cărui structură este identică cu cea a colesterolului, cu excepția grupării etil substituite de pe C-24 a lanțului său lateral. Deși mecanismul efectului său hipolipidemic nu este clar înțeles, se suspectează că medicamentul inhibă absorbția colesterolului alimentar din tractul gastrointestinal. Sitosterolii sunt absorbiți slab din mucoasa mucoasei și par să concureze cu colesterolul pentru locurile de absorbție în intestin.

Probucol, USP. Probucol, 4,4'-[(1-metiletiliden) bis(tio)]bis[2,6-bis(1,1-dimetiletil)fenol], DH-581 (Lorelco), este un agent chimic care a fost dezvoltat pentru industria materialelor plastice şi a cauciucului în anii 1960. Molecula de probucol are două grupări terţiare butilfenol legate printr-o punte de ditiopropilidenă, dându-i un caracter lipofil ridicat, cu proprietăţi antioxidante puternice. La om, determină scăderea nivelului de colesterol din ficat şi seric, dar nu modifică trigliceridele plasmatice. Reduce nivelul LDL şi (într-o măsură mai mică) HDL printr-un mecanism unic care încă nu este clar delimitat. Reducerea HDL poate fi cauzată de capacitatea probucolului de a inhiba sinteza apoproteinei A-1, o componentă proteică majoră a HDL.71 Este eficientă la reducerea nivelurilor de LDL şi este utilizată în hiperlipoproteinemiile caracterizate prin niveluri crescute de LDL.

Ezetimibe. Ezetimibul, (3^,45)-1-(4-fluorofenil)-3- ((35)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-4-(4-hidroxifenil)-2-azetidinona (Zetia), este un agent antihiperlipidemic care are utilitate în scăderea nivelului de colesterol. Acţionează prin scăderea absorbţiei colesterolului în intestin prin blocarea absorbţiei sterolului la bordul Brush. Mai exact, ^-lactama se leagă de proteina Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) de pe tractul gastrointestinal, care este responsabilă pentru absorbţia colesterolului. Deşi poate fi utilizat singur, este comercializat ca produs combinat cu simvastatină sub denumirea comercială Vytorin.72

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei

Medicamentele din această clasă de agenţi hipolipidemici inhibă enzima HMG-CoA reductază, responsabilă de conversia HMG-CoA în mevalonat pe calea sintetică pentru sinteza colesterolului (Fig. 19.19). HMG-CoA reductaza este catalizatorul limitator de viteză pentru conversia ireversibilă a HMG-CoA în acid mevalonic în sinteza colesterolului. Activitatea HMG-CoA reductazei este, de asemenea, sub reglare prin feedback. Când colesterolul este disponibil în cantităţi suficiente pentru nevoile organismului, activitatea enzimatică a HMG-CoA reductazei este suprimată.

Nivelurile crescute ale colesterolului plasmatic au fost corelate cu o creştere a bolilor cardiovasculare. Dintre lipoproteinele plasmatice, fracţia LDL conţine cel mai mult colesterol. Sursa de colesterol la oameni este fie dieta, fie sinteza de novo cu reducerea HMG-CoA de către HMG-CoA reductazei ca etapă de limitare a vitezei. Colesterolul ingerat ca alcool sau ester liber este preluat după absorbţia intestinală şi transportat către ficat şi alte

organe ale corpului prin calea exogenă (Fig. 19.19). LDL furnizează colesterolul către celulele periferice. Acest proces are loc după legarea LDL de receptori specifici LDL localizaţi pe suprafaţa membranelor celulare. După legarea şi endocitoza receptorului şi a LDL, degradarea lizozomală a acestui complex în celulă face colesterolul disponibil pentru utilizarea în sinteza membranei celulare. Este în general acceptat că colesterolul total din plasmă este scăzut cel mai eficient prin reducerea nivelurilor de LDL. Prin urmare, populaţia de receptori LDL este o componentă importantă a curăţării plasmei de colesterol. Inhibitorii HMG-CoA reductazei contribuie la aceasta prin blocarea directă a situsului activ al enzimei. Această acţiune are un dublu efect asupra nivelurilor plasmatice de colesterol; determină o scădere a sintezei de novo de colesterol şi o creştere a receptorilor LDL hepatici. Acești inhibitori ai HMG-CoA reductază sunt agenţi hipocolesterolemici eficienţi la pacienţii cu hipercolesterolemie familială.

Trei medicamente, lovastatina, simvastatina şi pravastatina, compun lista de inhibitori ai HMG-CoA reductazei aprobaţi pentru tratamentul hiperlipidemiei la pacienţi. Cele trei medicamente au structuri similare cu substratul, HMG-CoA, al enzimei HMG-CoA reductazei. Lovastatin şi simvastatin sunt lactone şi promedicamente, activate prin hidroliză în ficat la respectivii lor ^-hidroxiacizi. Pravastatina, în schimb, este administrată ca sare de sodiu a acidului ^-hidroxi.

Lovastatină. Lovastatin, ester 1,2,3,7, 8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-(tetrahidro-4-hidroxi6-oxo-2H-piran-2-il)etil]-1-naftalenil, mevinolin, MK-803 (formul Mevacor) (formul puternic numit Mevacor) al acidului 2-metilbutanoic HMG-CoA. Medicamentul a fost obţinut iniţial din produsele de fermentaţie ale ciupercilor Aspergillus terreus şi Monascus ruber. Lovastatina a fost unul dintre cei doi inhibitori originali ai HMG-CoA reductazei. Celălalt medicament, mevastatina (numită anterior compactină), a fost izolat din culturi de Penicillium cillium citru. Mevastatina a fost retrasă din studiile clinice deoarece a modificat morfologia intestinală la câini. Acest efect nu a fost observat cu lovastatina. Pentru efectele inhibitoare asupra HMG-CoA reductazei, inelul lactonic trebuie hidrolizat la acidul heptanoic cu ciclu deschis.

Simvastatina. Simvastatina, acidul 2,2-dimetil butanoic, 1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-(tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2-piran-2-il)etil]-1-naftalenil esterul (Zocor), este un analog al lovastatinei. Aceste două medicamente au multe proprietăţi similare. Ambele medicamente, sub formă de promedicament, ajung la ficat neschimbate după administrarea orală, unde sunt supuse unui metabolism extins la mai mulţi hidroxiacizi cu ciclu deschis, inclusiv jB-hidroxiacizii activi. De asemenea, sunt foarte legaţi de proteinele plasmatice. Aceste acţiuni fac biodisponibilitatea simvastatinei mai degrabă săracă, dar mai bună decât cea a lovastatinei, care a fost estimată la 5%.

Simvastatina (Zocor)

pravastatina. Pravastatina, 1,2,6,7,8,8a-hexahidro- jB,S,6-trihidroxi-2-metil-8-(2-metil-1-oxobutoxi)-1-naftalenheptanoat de sodiu (Pravachol), este cea mai rapidă acțiune dintre cele trei medicamente inhibitoare de HMG-CoA reductază, atingând o concentrație de aproximativ 1 oră. Sarea de sodiu a acidului jB-hidroxi este mai hidrofilă decât formele de lactonă ale celorlalți doi agenți, ceea ce poate explica această proprietate. În plus, forma deschisă a inelului lactonic contribuie la un agent mai hidrofil, care, la rândul său, are ca rezultat o penetrare mai mică în SNC. Acest lucru explică, în parte, de ce pravastatina are mai puține efecte secundare asupra SNC decât esterul lactonic mai lipofil al acestei clase de agenți. Absorbția pravastatinei după administrarea orală poate fi inhibată de rășini precum colestiramina datorită prezenței funcției acidului carboxilic pe medicament. Formele lactonice ale lovastatinei și simvastatinei sunt mai puțin afectate de colestiramină.

Pravastatina (Pravachol)

Fluvastatina. Fluvastatina, [R*,S*-(E)]-(±)-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1 H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoic sare monosodica (Lescol), este foarte asemănătoare cu pravastatina. Posedă o catenă laterală de acid heptanoic care este superpozabilă peste inelul lactonic găsit în lovastatin și simvastatin. Acest lanț lateral este recunoscut de HMG-CoA reductază. De asemenea, la fel ca pravastatina, efectele secundare pe SNC ale acestui agent de scădere a lipidelor sunt mult mai mici decât cele ale agenților care posedă un inel de lactonă ca parte a designului lor arhitectural.

Atorvastatină. Atorvastatina, acidul [^-(^*,^*)]-2-(4-fluorofenil)-b,d-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pirol-1-heptanoic (Lipitor), posedă, de asemenea, partea critică a inhibării acidului co-H-MG pentru inhibarea chaintazei. Deși lanțul lateral este mai puțin lipofil decât forma de lactonă, cantitatea mare de substituție lipofilă cauzează acest lucru.

agentul să aibă un nivel ușor mai mare de penetrare în SNC decât pravastatina, ceea ce duce la o ușoară creștere a efectelor secundare la SNC. Chiar și așa, profilul său SNC este mult mai scăzut decât cel al lovastatinei. Atorvastatina este comercializată ca terapie combinată cu amlodipină sub denumirea comercială Norvasc pentru gestionarea colesterolului crescut și a tensiunii arteriale crescute.

Rosuvastatina. Rosuvastatina, acidul 7-[4-(4-fluorofenil)-6-(1-metiletil)-2-(metil-metilsulfonil-amino)-pirimidin-5-il]-3,5-dihidroxi-hept-6-enoic (Crestor), este una dintre statinele introduse mai recent în Statele Unite. Ca şi în cazul tuturor statinelor, există o preocupare cu privire la rabdomioliză şi, ca atare, FDA a mandatat ca pe eticheta produsului să fie adăugate un avertisment despre acest efect secundar, precum şi o avertizare privind toxicitatea renală (http://www.fda.gov/CDER/Drug/advisory/crestor_3_2005.htm). Acest lucru nu ar trebui să fie o surpriză din cauza relaţiei dintre arhitectura chimică şi cerivastatina, care a fost retrasă de pe piaţă ca urmare a efectelor sale secundare adverse.

Rosuvastatina

Cerivastatina. Cerivastatina (Baycol) este unul dintre cei mai noi agenţi din această clasă de agenţi de scădere a colesterolului. Cu toate acestea, are o incidenţă mai mare a rabdomiolizei şi, ca urmare, a fost retras voluntar de pe piaţă de către producătorul său în 2001.

O ANTICOAGULANTE

O teorie a coagulării sângelui introdusă în 1905 s-a bazat pe existenţa a patru factori: tromboplastina (trombokinaza), protrombina, fibrinogenul şi calciul ionizat. Secvenţa de coagulare propusă a fost că, atunci când a avut loc lezarea ţesuturilor, tromboplastina a intrat în sânge din trombocite şi a reacţionat cu protrombina în prezenţa calciului pentru a forma trombina. Trombina a reacţionat apoi cu fibrinogenul pentru a forma fibrină insolubilă, care a blocat globulele roşii (RBC) pentru a crea un cheag. Conceptul a rămas necontestat timp de aproape 50 de ani, dar acum a fost modificat pentru a se adapta la descoperirea a numeroşi factori suplimentari care intră în mecanismul de coagulare (Tabelul 19.6).

Mecanismul de coagulare a sângelui

Natura fluidă a sângelui poate fi atribuită celulelor plate (endoteliale) care menţin un mediu nontrombogen în vasele de sânge. Acesta este rezultatul a cel puţin patru fenomene: (a) menţinerea unei sarcini electrice negative transmurale care împiedică aderenţa dintre trombocite; (b) eliberarea unui activator plasmalogen, care activează calea fibrinolitică; (c) eliberarea de trombomodulină, un cofactor care activează proteina C, un inhibitor al factorului de coagulare; şi (d) eliberarea de PGI2, un inhibitor puternic al agregării trombocitelor.

Procesul de coagulare a sângelui (Fig. 19.20) presupune o serie de etape care au loc în cascadă şi se termină prin formarea unui cheag de fibrină. Coagularea sângelui are loc prin activarea fie a unei căi intrinseci, a unui proces relativ lent de formare a cheagurilor, fie a unei căi extrinseci, care are o rată mult mai rapidă de formare a fibrinei. Ambele căi fuzionează într-o cale comună pentru conversia protrombinei în trombină şi transformarea ulterioară a fibrinogenului în catene insolubile de fibrină. Liza cheagurilor intravasculare are loc printr-un sistem plasminogen-plasmină, care constă din plasminogen, plasmină, urokinază, kalikreină, activatori de plasminogen şi unii inhibitori nedefiniți.

Calea intrinsecă se referă la sistemul de coagulare care apare din interacţiunea factorilor care circulă în

TABELUL 19.6 Nomenclatura numerică romană a

Factori de coagulare a sângelui şi câteva sinonime comune

Sinonime de factor

Fibrinogen

Protrombina

Tromboplastina, factor tisular

Calciu

Proaccelerina, globulină acceleratoare, factor labil

(Acest număr nu este folosit acum)

Proconvertin, factor stabil, autoprotrombina I, SPCA

factor antihemofil, globulină antihemofilă,

cofactor trombocitar I, factor antihemofil A

Componenta tromboplastină plasmatică (PTC), Crăciun

factor, cofactor II trombocitar, autoprotrombina II, factor antihemofil B

Stuart-Factor de putere, factor Stuart,

autoprotrombina III

antecedent de tromboplastină plasmatică (PTA),

factorul antihemofil C

factor Hageman

Factorul de stabilizare a fibrinei, fibrinaza, factorul Laki-Lorand

V, Ca2+, PF-3

XIII, Ca2+

'■—* Fibrină

(solubil)
—t—
Fibrină
(insolubil)

Sânge şi ţesut ... |

_. . activatori . Fibrinoliza

Plasminogen > Plasmin > 1

Fibrinopeptide

Figura 19.20 • Schema coagulării sângelui şi fibrinolizei. (*, un factor dependent de vitamina K; f, inhibare de către heparină şi antitrombină III.)

sânge. Se activează atunci când sângele intră în contact cu peretele vasului deteriorat sau cu o substanţă străină. Fiecare dintre factorii de coagulare ai plasmei (Tabelul 19.6), cu excepţia factorului III (tromboplastina tisulară), circulă ca o proenzimă inactivă. Cu excepţia fibrinogenului, care precipită sub formă de fibrină, aceşti factori sunt de obicei activaţi prin îndepărtarea enzimatică a unei mici peptide din cascada reacţiilor care alcătuiesc secvenţa de coagulare (Fig. 19.20). Sistemul de coagulare extrinsec se referă la mecanismul prin care trombina este generată în plasmă după adăugarea extractelor tisulare. Atunci când diferite ţesuturi, cum ar fi creierul sau plămânul (conţin tromboplastină), sunt adăugate în sânge, un complex între tromboplastină şi factorul VII în prezenţa ionilor de calciu activează factorul X, ocolind etapele lungi ale căii intrinseci care formează factorul X.

Căile intrinseci şi extrinseci interacţionează in vivo. Cantităţi mici de trombină formate devreme după stimularea căii extrinseci accelerează coagularea de către calea intrinsecă prin activarea factorului VIII. De asemenea, trombina accelerează rata de coagulare prin activarea factorului V, situat în calea comună. Trombina transformă apoi fibrinogenul proteic solubil într-un gel de fibrină solubil, acţionând asupra legăturilor Gly-Arg pentru a îndepărta fibrinopeptidele mici de la capătul N-terminal, permiţând polimerizarea moleculei de fibrinogen rămasă. De asemenea, activează factorul XIII, care stabilizează gelul de fibrină în prezenţa calciului prin reticulare între lanţurile monomerului de fibrină prin punţi intermoleculare y-glutamillizină pentru a forma o masă insolubilă.

Mecanisme anticoagulante

În mediul în care se formează substanţe biochimice pentru a facilita coagularea sângelui, cascada de coagulare in vivo este controlată de un echilibru de inhibitori din plasmă pentru a preveni toate

Capitolul 19 # Agenţii cardiovasculari 655 sângele din organism de la solidificare. Trombina joacă un rol esenţial în coagularea sângelui. El scindează fibrinogenul, o reacţie care iniţiază formarea gelului de fibrină, care constituie cadrul cheagului de sânge. După cum sa menţionat anterior, activează cofactorii factor V şi factor VIII pentru a accelera procesul de coagulare. Celulele endoteliale intacte exprimă un receptor, trombomodulină, pentru trombină. Când trombina este legată de trombomodulină, ea nu are activitate coagulantă, ceea ce previne astfel formarea cheagurilor dincolo de zonele deteriorate şi pe endoteliul intact. În această stare legată, totuşi, trombina activează proteina C, care apoi inactivează doi cofactori şi împiedică coagularea sângelui. Trombina activează, de asemenea, factorul XIII, ducând la reticulare a gelului de fibrină. Activitatea trombinei este reglată de inactivarea acesteia de către inhibitorii proteinelor plasmatice: inhibitor al proteinazei a1, ^2-macroglobulină, antitrombină (antitrombina III) şi cofactor II heparină. Acestea aparţin unei familii de proteine numite serpine, un acronim pentru inhibitori de serin protează.

Antitrombina III, o globină ^2, neutralizează trombina şi serin proteazele din cascada de coagulare - Xa, IXa, XIa şi XIIa. Deşi antitrombina III este un inhibitor cu acţiune lentă, ea devine un inhibitor cu acţiune rapidă al trombinei în prezenţa heparinei. Heparina este un anticoagulant natural care necesită antitrombină III (discută anterior) pentru proprietatea sa biologică de a preveni formarea cheagurilor de sânge. Se leagă la locul de lizină al moleculei de antitrombină III, provocând o modificare a conformaţiei antitrombinei III şi crescând proprietăţile anticoagulante ale acesteia. Heparina se poate disocia apoi de antitrombina III pentru a se lega de o altă moleculă de antitrombină III. Un sistem suplimentar, care controlează coagularea nedorită, implică proteina C, un zimogen dependent de vitamina K din plasmă. Proteina C este transformată într-o serin protează atunci când trombina şi factorul Xa, formaţi în sânge în cascada de coagulare, interacţionează cu trombomodulina. Proteina C activată acum inhibă factorii V şi VIII şi, prin aceasta, blochează producţia ulterioară de trombină. Proteina C îmbunătăţeşte, de asemenea, fibrinoliza prin eliberarea activatorului de plasminogen tisular.

Biosinteza protrombinei (factorul II) depinde de un aport adecvat de vitamina K. Un deficit de vitamina K are ca rezultat formarea unei molecule de protrombină defectuoase. Protrombina defectuoasă este similară antigenic cu protrombina normală, dar are o capacitate redusă de legare a calciului şi nu are activitate biologică. În prezenţa ionilor de calciu, protrombina normală aderă la suprafaţa veziculelor fosfolipide şi creşte foarte mult activitatea mecanismului de coagulare. Defectul protrombinei anormale se află în porţiunea NH2-terminală, în care al doilea rest carboxil nu a fost adăugat la atomul de carbon y al unor resturi de acid glutamic de pe molecula de protrombină pentru a forma acid y-

carboxiglutamic.73 Administrarea de antagonişti ai vitaminei K scade sinteza unei protrombine active în timpul de coagulare biologic activă a sângelui. oameni.74

Vitamina K este esenţială pentru formarea factorilor de coagulare VII, IX şi X. Aceşti factori sunt glicoproteine care au reziduuri de acid y-carboxiglutamic la capătul N-terminal al lanţului peptidic. Enzima implicată în formarea unei protrombine active este o carboxilază dependentă de vitamina K situată în fracţiunea microzomală a celulelor hepatice. S-a sugerat că vitamina K conduce reacţia carboxilază prin extragerea unui proton din carbonul metilen relativ nereactiv al reziduului de glutamil, formând un 2,3-epoxid. Oral

anticoagulantele interferează cu y-carboxilarea reziduurilor de acid glutamic prin prevenirea reducerii vitaminei K la forma sa hidrochinonă (Fig. 19.21).

Hemofilia A, o boală a sângelui caracterizată printr-o deficienţă a factorului VIII de coagulare, este cea mai frecventă tulburare moştenită de coagulare a sângelui. Tratamentul acestei boli în ultimii 25 de ani a depins de concentraţia factorului antihemofil (factor VIII) prin crioprecipitare şi tehnologia de separare prin cromatografie de imunoafinitate. Impactul acestei terapii a fost diminuat de prezenţa virusurilor care provoacă sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) şi a altor boli virale mai puţin tragice la om. Preparatele de factor antihemofil recombinanţi au fost produse din 1989 cu utilizarea celulelor de mamifere modificate genetic pentru a secreta factorul VIII uman. Kogenate şi Helixate sunt preparate recombinante, obţinute din celule de rinichi de pui de hamster care modifică genetic, care conţin concentraţii mari de factor VIII. Factorul VIIa recombinant, un factor activ în calea extrinsecă, aflat acum în studiile clinice de fază III (Novo Seven), a fost utilizat pentru a trata pacienţii cu deficit de factor VII al hemofiliei A. Hemofilia B, o altă afecţiune genetică a sângelui, care constituie aproximativ 20% din cazurile de hemofilie, este cauzată de un deficit de factor IX şi a fost tratată din fracţii crioprecipitate obţinute din plasmă. Tehnologia anticorpilor monoclonali a produs un preparat pur, fără purtători, de factor IX nativ (Mononine). Tehnologia recombinantă a rezolvat problema aprovizionării limitate şi a contaminării virale a acestor factori sanguini critici.

Degradarea sângelui

Unii pacienţi suferă de o boală a sângelui rară, care poate pune viaţa în pericol, caracterizată prin anemie hemolitică şi tromboză, care este cunoscută sub numele de hemoglobinurie paroxistică nocturnă (PNH). Un simptom al bolii include urina roşie, care rezultă din descompunerea produselor RBC (hemoglobina şi hemosiderina) în urină. O complicaţie inconsistentă, dar care poate pune viaţa în pericol, a HPN este dezvoltarea trombozei venoase.

Agregarea trombocitară şi inhibitori

Trombocitele din sânge joacă un rol esenţial în hemostaza şi formarea trombilor. De fapt, ele au două roluri în încetarea sângerării: o funcţie hemostatică, în care trombocitele, prin masa lor, provoacă ocluzia fizică a orificiilor din vasele de sânge şi o funcţie tromboplastică, în care constituenţii chimici ai trombocitelor iau parte la mecanismul de coagulare a

sângelui. Sistemul circulator se auto-etanşează datorită proprietăţilor de coagulare ale sângelui. Formarea patologică a cheagurilor în sistemul circulator creează însă o situaţie clinică potenţial gravă care trebuie tratată prin utilizarea anticoagulantelor.

Trombocitele nu aderă la celulele endoteliale intacte. Ele devin lipite de ţesuturile subendoteliale, care au fost expuse prin leziune, pentru a provoca hemostaza. Trombocitele se leagă de colagenul din peretele vasului şi declanşează alte trombocite să adere la ele. Această aderenţă este însoţită de o modificare a formei trombocitelor şi poate fi cauzată de mobilizarea calciului legat de membrana trombocitară. Creşterea masei trombocitelor depinde de ADP-ul eliberat de primele câteva celule aderente şi îmbunătăţeşte procesul de agregare. Urmează imediat o fază secundară (faza II), cu agregare suplimentară a trombocitelor. În această fază secundară, trombocitele suferă un proces secretor în timpul căruia enzime precum catepsina şi hidrolazele acide, împreună cu fibrinogenul, sunt

3', 5' AMP ciclic

1

kinazele

Proteine + Fosfat > Chelator al calciului

Calciu liber (Ca2+) > Calciu legat

necesar pentru inhiba agregarea

agregarea trombocitară

Figura 19.22 • Rolul adenozinei 3',5'-monofosfatului ciclic (cAMP) în inhibarea agregării plachetare.

eliberate din granulele a din trombocite şi ADP, ATP, serotonina şi calciul sunt eliberate din corpurile dense din trombocite. Corpurile dense sunt asemănate cu granulele de stocare asociate neuronilor adrenergici. Nivelurile crescute de cAMP inhibă agregarea trombocitelor. cAMP activează kinaze dependente specifice, care formează complexe proteină-fosfat care chelează ionii de calciu. Nivelurile reduse de calciu inhibă agregarea (Fig. 19.22). Inhibitorii agregării plachetare pot creşte nivelurile de AMPc fie prin stimularea adenilat-ciclazei, fie prin inhibarea fosfodiesterazei.74 Substanţe precum glucagonul, adenozina şi izoproterenolul cresc nivelul cAMP şi inhibă agregarea trombocitară. Medicamente precum teofilina, aminofilina, dipiramidolul, papaverina şi adenozina inhibă fosfodiesteraza şi agregarea trombocitelor. Epinefrina, colagenul şi serotonina inhibă adenilat ciclaza şi stimulează agregarea plachetară.75 Rolul trombocitelor în tromboza arterială este similar cu cel al hemostazei. Factorii care contribuie la tromboza

venoasă sunt staza circulatorie, generarea excesivă de formare a trombinei a fibrinei şi, într-o măsură mai mică decât în arteră, agregarea trombocitelor.

Aspirina, sulfinpirazona şi indometacina au un efect inhibitor asupra agregării trombocitelor. Ele inhibă COX, enzima care controlează formarea endoperoxizilor de prostaglandine şi creşte tendinţa de agregare a trombocitelor.76 Aspirina inhibă, de asemenea, reacţia de eliberare a trombocitelor. Dipiridamolul inhibă adenozin deaminaza şi captarea de adenozină de către trombocite. Ca rezultat, concentraţiile plasmatice crescute de adenozină inhibă agregarea trombocitelor indusă de ADP.

Printre numeroasele acţiuni farmacologice ale prostaglandinelor se numără capacitatea unora de a stimula sau inhiba agregarea trombocitelor şi de a modifica timpul de coagulare a sângelui. Prostaglandinele sunt sintetizate din acizi graşi polinesaturaţi cu 20 de atomi de carbon care conţin de la trei până la cinci legături duble. Aceşti acizi graşi sunt prezenţi în fosfolipidele membranelor celulare ale tuturor ţesuturilor mamiferelor. Principalul precursor al prostaglandinelor este acidul arahidonic. Acidul arahidonic este eliberat din fosfolipidele membranei de către enzima fosfolipaza A2. Odată eliberat, acidul arahidonic este metabolizat de COX sintetaza pentru a forma endoperoxizi ciclici instabili, PGG2 şi PGH2, care ulterior sunt transformaţi în PGI2 şi TXA2. Conversia la TXA2 este ajutată de enzima tromboxan sintetaza. Formarea PGI2 poate avea loc neenzimatic. Trombocitele din sânge transformă acidul arahidonic în TXA2, în timp ce PGI2 este format în principal de endoteliul vascular. Atât PGI2 cât şi TXA2

Capitolul 19 # Agenţii cardiovasculari 657 sunt instabili la pH şi temperaturi fiziologice. Timpul lor de înjumătăţire este de 2 până la 3 minute.

PGI2 inhibă agregarea trombocitelor prin stimularea adenilat-ciclazei pentru a creşte nivelurile de cAMP din trombocite. PGI2 este, de asemenea, un vasodilatator şi, ca rezultat, are proprietăţi hipotensive puternice atunci când este administrat intravenos sau prin administrare intra-arterială. TXA2 induce agregarea trombocitelor. Împreună cu PGI2, TXA2 joacă un rol în menţinerea homeostaziei vasculare. Pe lângă faptul că este un agregator de trombocite, TXA2 este un vasoconstrictor puternic.

Retardarea coagularii este importanta in transfuziile de sange, pentru a evita tromboza dupa interventie chirurgicala sau din alte cauze, pentru a preveni tromboza recurenta in flebita si embolia pulmonara si pentru a diminua propagarea cheagurilor in arterele coronare. Această întârziere poate fi realizată de agenţi care inactivează trombina (heparina) sau de substanţe care împiedică formarea protrombinei în ficat (derivaţii de cumarină şi derivaţii de fenilindadionă).

Deşi heparina este un anticoagulant util, are aplicaţii limitate. Multe dintre anticoagulantele utilizate astăzi au fost dezvoltate în urma descoperirii dicumarolului, un anticoagulant prezent în trifoiul dulce stricat. Aceşti compuşi sunt eficienţi pe cale orală, dar există o perioadă de întârziere de 18 până la 36 de ore înainte ca ei să mărească semnificativ timpul de coagulare. Heparina, în schimb, produce un efect anticoagulant imediat după injectarea

intravenoasă. Un dezavantaj major al heparinei este că singura cale terapeutică eficientă este parenterală.

Dicumarolul şi compuşii înrudiţi nu sunt antagonişti ai vitaminei K în sensul clasic. Ele par să acţioneze interferând cu funcţia vitaminei K în celulele hepatice, care sunt locurile de sinteză a factorilor de coagulare, inclusiv protrombina. Aceasta prelungeşte timpul de coagulare prin scăderea cantităţii de protrombină activă biologic din sânge.

Descoperirea că dicumarolul şi compuşii înrudiţi au fost concurenţi reversibili potenţi ai proprietăţilor de promovare a coagulantului vitaminei K (deşi la niveluri ridicate, dicumarolul nu este inversat de vitamina K) a condus la dezvoltarea compuşilor antivitamina K, cum ar fi fenindiona, care a fost proiectat parţial conform conceptelor metabolit-antimetabolit. Compuşii activi din seria fenilindadionei sunt caracterizaţi printr-un fenil, un fenil substituit sau o grupare difenilacetil în poziţia 2. O altă cerinţă pentru activitate este o grupare ceto în poziţiile 1 şi 3, dintre care una poate forma tautomerul enol. Un al doilea substituent, altul decât hidrogenul, în poziţia 2 previne această tautomerism ceto-enol, iar compuşii rezultaţi sunt ineficienţi ca anticoagulanţi.

PRODUSE

Sulfat de protamina, USP. Sulfatul de protamină are efect anticoagulant, dar dacă este utilizat în cantitatea potrivită, contracarează acţiunea heparinei şi este folosit ca antidot pentru aceasta din urmă în cazuri de supradozaj. Se administrează intravenos într-o doză care depinde de circumstanţe.

Dicumarol, USP. Dicumarolul, 3,3'-metilenbis[4-hidroxicoumarina], este o pulbere cristalină albă sau albă crem, cu un miros slab, plăcut şi un gust uşor amar. Este practic insolubil în apă sau alcool, uşor solubil în cloroform şi se dizolvă uşor prin soluţii de alcalini fixaţi. Efectele după administrare necesită 12 până la 72 de ore pentru a se dezvolta şi persista timp de 24 până la 96 de ore după întreruperea tratamentului.

Anisindione, USP. Anisindiona, 2-(^-metoxifenil)-1,3-indandiona, 2-(^-anisil)-1,3-indandione (Miradon), este un congen p-metoxi al fenindionei. Este o pulbere albă, cristalină, uşor solubilă în apă, fără gust şi bine absorbită după administrare orală.

În cazurile în care urina poate fi alcalină, poate fi detectată o culoare portocalie. Aceasta este cauzată de produşii metabolici ai anisindionei şi nu este hematurie.

Dicumarolul este utilizat singur sau ca adjuvant al heparinei în profilaxia şi tratamentul coagularii intravasculare. Este utilizat în tromboflebita postoperatorie, embolul pulmonar, ocluzia acută embolică şi trombotică a arterelor periferice şi tromboflebita idiopatică recurentă. Nu are niciun efect asupra unui embol deja format, dar poate preveni coagularea intravasculară în continuare. Deoarece rezultatul trombozei coronariene acute depinde în

mare măsură de extinderea cheagului și de formarea trombilor murali în camerele inimii, cu embolizare ulterioară, dicumarolul a fost utilizat în această afecțiune. De asemenea, a fost administrat pentru a opri gangrena iminentă după degerături. Doza, după determinarea timpului de coagulare a protrombinei, este de 25 până la 200 mg, în funcție de mărimea și starea pacientului. Medicamentul se administrează pe cale orală sub formă de capsule sau tablete. În a doua zi și după aceea, acesta poate fi administrat în cantități suficiente pentru a menține timpul de coagulare a protrombinei la aproximativ 30 de secunde. Dacă ar trebui să apară hemoragii, se injectează o doză de 50 până la 100 mg de menadionă bisulfit de sodiu, completată de o transfuzie de sânge.

Warfarină de sodiu, USP. Warfarina de sodiu, 3-(a-acetonilbenzil)-4-hidroxicocumarina sare de sodiu (Coumadin, Panwarfin), este o pulbere cristalina alba, inodora, cu gust usor amar; este ușor solubil în cloroform și solubil în alcool sau apă. O soluție de 1% are un pH de 7,2 până la 8,5.

Datorită puterii sale mari, warfarina sodică la început a fost considerată nesigură pentru utilizare la om și a fost folosită foarte eficient ca rodenticid, în special împotriva șobolanilor. Cu toate acestea, la nivelul de dozare adecvat, poate fi utilizat la om, în special pe cale intravenoasă.

Wafarină de sodiu

(Coumadin)

Eculizumab. Eculizumab (Solis) este un anticorp monoclonal care se leagă de proteina terminală a complementului C5 din eritrocite. Acest lucru blochează clivajul C5 și oprește procesul de distrugere celulară mediată de complement a globulelor roșii. Eculizumab s-a dovedit a fi eficient în tratarea HPN și în martie 2007 a fost aprobat de FDA pentru tratarea HPN.77

0 AGENȚI HIPOGLICEMICI SINTETICI

Descoperirea că anumiți compuși organici vor scădea nivelul zahărului din sânge nu este recentă. În 1918, s-a demonstrat că guanidina scade nivelul zahărului din sânge. Descoperirea că anumiți tripanozomi au nevoie de multă glucoză și vor muri în absența ei a fost urmată de descoperirea că galegina a scăzut nivelul zahărului din sânge și a fost slab tripanocid. Acest lucru a condus la dezvoltarea mai multor agenți tripanocide foarte activi, cum ar fi bisamidinele, diizotioureele, bisguanidinele și altele. Sintalina (tripanocid la 1:250 milioane) și pentamidina sunt exemple remarcabile de agenți tripanocid foarte activi. Synthalin scade nivelul zahărului din sânge la animalele normale, depancreatizate și complet aloxanizate. Acest lucru poate fi cauzat de activitatea oxidativă redusă a

mitocondriilor, rezultată din inhibarea mecanismelor care promovează simultan fosforilarea ADP şi stimulează oxidarea de către nicotinamidă adenin dinucleotidă (NAD) în ciclul acidului citric. Isetionatul de hidroxistilbamidină, USP, este utilizat ca agent antiprotozoar.

Warfarină de potasiu, USP. Warfarina de potasiu, sare de potasiu 3-(a-acetonilbenzil)-4-hidroxicocumarină (Atrombina-K), este uşor absorbită după administrarea orală şi o hipoprotrombinemie terapeutică este produsă în 12 până la 24 de ore după administrarea a 40 până la 60 mg. Această sare este interschimbabilă terapeutic cu warfarina de sodiu.

Pentamidină

NH NH

H2N C N (CH2)10-N C NH2

H H

sinttalină

În 1942, s-a descoperit că ^-aminobenzensulfonamidoizopropiltiadiazolul (o sulfonamidă antibacteriană) produce hipoglicemie. Acest rezultat a stimulat cercetarea pentru dezvoltarea agenţilor hipoglicemici sintetici, dintre care mulţi sunt utilizaţi astăzi.

Sulfonilureele au devenit disponibile pe scară largă în 1955 pentru tratamentul diabetului zaharat uşor non-cetoză şi sunt încă medicamentele de elecţie. O a doua clasă de compuşi, biguanidele, sub forma unui singur medicament, fenformina, este utilizată din 1957. Fenformina a fost retrasă de pe piaţa din SUA, deoarece provoacă acidoză lactică, din care s-au raportat decese.

sulfoniluree

Sulfonilureele pot fi reprezentate prin următoarea structură generală:

Aceştia sunt derivaţi de uree cu o grupare arilsulfonil în poziţia 1 şi o grupare alifatică în poziţia 3. Gruparea alifatică, R', conferă proprietăţi lipofile moleculei. Activitatea maximă rezultă atunci când R' constă din trei până la şase atomi de carbon, ca în clorpropamidă, tolbutamidă şi acetohexamidă. Grupările arii de la R' dau în general compuşi toxici. Gruparea R de pe inelul aromatic influenţează în primul rând durata de acţiune a compusului. Tolbutamida dispare destul de rapid din fluxul sanguin fiind metabolizată în compusul carboxi inactiv, care este excretat rapid. Clorpropamida, însă, este metabolizată mai lent şi persistă în sânge mult mai mult timp.

Mecanismul de acţiune al sulfonilureelor este de a stimula eliberarea de insulină din celulele jB funcţionale ale pancreasului intact. În absenţa pancreasului, acestea nu au un efect semnificativ asupra glicemiei. Sulfonilureele pot avea alte acţiuni, cum ar fi inhibarea secreţiei de glucagon şi acţiune la situsurile intracelulare postreceptoare pentru a creşte activitatea insulinei.

Pentru o vreme, tolbutamida, clorpropamida şi acetohexamida au fost singurii agenţi hipoglicemianţi orali. Ulterior, o a doua generaţie a acestor medicamente a devenit disponibilă. Deşi nu prezentau o nouă metodă de scădere a nivelului de glucoză din sânge, ele erau mai puternice decât medicamentele existente. Glipizida şi gliburida sunt agenţii hipoglicemianţi orali de a doua generaţie.

Indiferent dacă sunt medicamente hipoglicemiante orale de prima sau a doua generaţie, acest grup de agenţi rămâne un adjuvant valoros al terapiei la pacienţii cu diabet cu debut la adulţi. Prin urmare, sulfonilureele nu sunt indicate în diabetul cu debut juvenil.

Tolbutamidă, USP. Tolbutamida, 1-butil-3-(^-tolilsul-fonil)uree (Orinase), apare sub formă de pulbere cristalină albă care este insolubilă în apă şi solubilă în alcool sau alcali apos. Este stabil în aer.

Tolbutamida este absorbită rapid la pacienţii diabetici receptivi. Nivelul zahărului din sânge ajunge la minim după 5 până la 8 ore. Este oxidat rapid in vivo la 1-butil-3-(p-carboxifenil)sulfoniluree, care este inactivă. Metabolitul este liber solubil la pH urinar; dacă

urina este puternic acidifiată, totuşi, ca în cazul utilizării acidului sulfosalicilic ca precipitant proteic, se poate forma un precipitat alb de acid liber.

Tolbutamida trebuie utilizată numai atunci când pacientul cu diabet este un adult sau prezintă diabet la adulţi, iar pacientul trebuie să respecte restricţiile alimentare.

Tolbutamidă de sodiu, USP. Tolbutamidă de sodiu,

Sarea monosodică de butil-3-(^-tolilsulfonil)uree (Orinase Diagnostic), este o pulbere albă, cristalină, liber solubilă în apă, solubilă în alcool şi cloroform şi foarte puţin solubilă în eter.

Această sare solubilă în apă a tolbutamidei este utilizată intravenos pentru diagnosticarea diabetului zaharat uşor şi a adenoamelor cu celule insulare pancreatice funcţionale. Pulberea uscată sterilă se dizolvă în apă sterilă pentru injecţii pentru a obţine o soluţie limpede, care apoi trebuie administrată în decurs de 1 oră. Principala cale de descompunere este butilamină şi ^-toluen sulfonamidă de sodiu.

Clorpropamidă, USP. Clorpropamida, 1-[(p-clor-fenil)-sulfonil]-3-propiluree (Diabinese), este o pulbere cristalină albă, practic insolubilă în apă, solubilă în alcool şi puţin solubilă în cloroform. Va forma săruri solubile în apă în soluţii bazice. Acest medicament este mai rezistent la conversia la metaboliţi inactivi decât tolbutamida şi, prin urmare, are o durată de acţiune mult mai lungă. Un studiu a arătat că aproximativ jumătate din medicament este excretat sub formă de metaboliţi, principalul fiind hidroxilat în poziţia 2 a lanţului lateral de propil.78 După controlul nivelului de zahăr din sânge, doza de întreţinere este de obicei pe un program de o dată pe zi.

Clorpropamida

(Diabineză)

Tolazamidă, USP. Tolazamida, 1-(hexahidro-1H-azepin-1-il)-3-(p-tolilsulfonil)uree (Tolinaza), este un analog al tolbutamidei şi este raportată a fi eficientă, în general, în aceleaşi circumstanţe în care tolbutamida este utilă. Tolazamida, totuşi, pare a fi mai puternică decât tolbutamida şi este aproape egală ca potenţă cu clorpropamida. În studiile cu tolazamidă radioactivă, cercetătorii au descoperit că 85% dintr-o doză orală a apărut în urină ca metaboliţi mai solubili decât tolazamida în sine.

Acetohexamidă, USP. Acetohexamida, 1-[(^-acetil-fenil)sulfonil]-3-ciclohexilureea (Dymelor), este legată chimic şi farmacologic de tolbutamidă şi clorpropamidă. Ca şi celelalte sulfoniluree, acetohexamida scade nivelul zahărului din sânge, în primul rând prin stimularea eliberării insulinei endogene.

Acetohexamida este metabolizată în ficat într-o formă redusă, derivatul «-hidroxietil. Acest metabolit, principalul la om, posedă activitate hipoglicemiantă. Acetohexamida este intermediar între tolbutamidă şi clorpropamidă în ceea ce priveşte potenţa şi durata efectului asupra nivelului de zahăr din sânge.

Glipizidă. Din punct de vedere structural, glipizida, 1-ciclohexil-3-[[^-[2(metilpirazincarboxamido)etil]fenil]sulfonil]uree (Glucotrol), este un analog al ciclohexilsulfonilureei similar cu acetohexamidei şi gliburidei. Medicamentul este absorbit rapid la administrare orală. Timpul său de înjumătăţire plasmatică este de 2 până la 4 ore şi are un efect hipoglicemiant care variază de la 12 până la 24 de ore.

Gliburidă. Similar cu glipizida, gliburida, 1-[[^-[2-(5-clor-o-anisamido)etil]-fenil]sulfonil]-3-ciclohexil-ureea (DiaBeta, Micronase, Glynase), este un agent hipoglicemiant oral de a doua generaţie. Medicamentul are o eliminare a timpului de înjumătăţire de 10 ore, dar efectul său hipoglicemiant rămâne până la 24 de ore.

Glipizidă. Glipizida, 1-ciclohexil-3-[[^-(2-(5-metil-pirazincarboxamido)etil]fenil]sulfonil]uree (Glucotrol), este o pulbere alb murdar, inodor, cu un pKa de 5,9. Este insolubilă în apă şi alcooli, dar solubilă în greutate de aproximativ 0,1 N NaOH, deşi este aproximativ 0,1 N NaOH. Mai puternic decât tolbutamida, efectele hipoglicemiante maxime ale acestor doi agenţi sunt similare. Se absoarbe rapid la administrarea orală, cu un timp de înjumătăţire plasmatică de 2 până la 4 ore, în timp ce efectele hipoglicemiante variază de la 12 la 24 de ore derivatul Macetyl, care rezultă din acetilarea aminei primare în urma hidrolizei sistemului amidic de către enzimele amidaze.

Glimepiridă. Glimepiridă, 1-[[p-[2-(3-etil-4-metil-

oxo-3-pirolin-1-carboxamido)etil]fenil]sulfonil]-

(trans-4-metilciclohexil)ureea (Amaryl), este foarte asemănătoare cu glipizida, cu excepţia inelelor lor heterociclice. În loc de inelul pirazinic găsit în glipizidă, glimepirida conţine un sistem pirolidin. Este metabolizat în principal prin oxidarea lanţului lateral alchil al pirolidinei, cu o cale metabolică minoră care implică acetilarea aminei.

Gliclazidă. Din punct de vedere chimic, gliclazida, 1-(3-azabiciclo[3.3.0]oct-3-il)-3-^-tolilsulfonilureea (Diamicron), este foarte asemănătoare cu tolbutamidei, cu excepţia inelului heterociclic biciclic găsit în gliclazidă. Pirolidina îşi măreşte lipofilitatea faţă de cea a tolbutamidei, ceea ce îi creşte timpul de înjumătăţire. Chiar şi aşa, ^-metilul este susceptibil la aceeaşi soartă metabolică oxidativă ca cea observată pentru tolbutamidă, şi anume, va fi metabolizat la un acid carboxilic.

Nonsulfoniluree - Metaglinide

Metaglinidele sunt agenţi hipoglicemianţi orali nonsulfonilureici utilizaţi în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (diabet zaharat noninsulino-dependent, NIDDM). Aceşti agenţi tind să aibă un debut rapid şi o durată scurtă de acţiune. La fel ca sulfonilureele, acestea induc eliberarea de insulină din celulele pancreatice jB funcţionale. Cu toate acestea, mecanismul de acţiune al metaglinidelor diferă de cel al sulfonilureelor. Mecanismul de acţiune este prin legarea de receptori specifici din membrana celulei jB, ceea ce duce la închiderea canalelor K+ dependente de ATP. Blocarea canalului K+ depolarizează membrana celulelor jB, care, la rândul său, duce la afluxul de Ca2+, creşterea Ca2+ intracelular şi stimularea secreţiei de insulină. Datorită acestui mecanism de acţiune diferit faţă de sulfoniluree, există două diferenţe majore între aceste clase de agenţi aparent similare. Prima este că metaglinidele provoacă producţie de insulină mult mai rapidă decât sulfonilureele. Ca urmare, metaglinidele trebuie luate în timpul meselor, deoarece pancreasul va produce insulină într-o perioadă mult mai scurtă. A doua diferenţă este că efectele metaglinidelor nu durează atât de mult cât efectele sulfonilureelor. Efectele acestei clase par să dureze mai puţin de 1 oră, în timp ce sulfonilureele continuă să stimuleze producţia de insulină timp de câteva ore. Un avantaj al unei durate scurte de acţiune este că există un risc mai mic de hipoglicemie.

Repaglinidă. Repaglinida, acidul (+)-2-etoxi-4-[A-[3-metil-1(5)-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]carbamoil-metil]benzoic (Prandin), reprezintă o nouă clasă de agenţi hipoglicemici orali nonsulfonilureici. Cu un debut rapid şi o durată scurtă de acţiune, medicamentul trebuie luat în timpul meselor. Este oxidat de CYP 3A4, iar acidul carboxilic poate fi conjugat cu compuşi inactivi. Mai puţin de 0,2% este excretat nemodificat de către rinichi, ceea ce poate fi un avantaj pentru pacienţii vârstnici cu insuficienţă renală. Cel mai frecvent efect secundar implică hipoglicemia, care are ca rezultat tremurături, dureri de cap, transpiraţii reci, anxietate şi modificări ale stării mentale.

Nateglinidă. Deşi nateglinida, A-(4-izopropilciclohexancarbonil)-D-fenilalanina (Starlix), aparţine metaglinidelor, este un derivat de fenilalanină şi reprezintă un medicament nou în tratamentul diabetului de tip 2.

Nateglinidă

(Starlix)

Tiazolindione

Tiazolindionele reprezintă o nouă clasă de agenţi hipoglicemici nonsulfonilureici pentru tratamentul NIDDM. La fel ca şi sulfonilureele, utilizarea acestor agenţi necesită un pancreas funcţional, care poate secreta cu succes insulină din celule /3. Deşi insulina poate fi eliberată în niveluri normale din celule, sensibilitatea periferică la acest hormon poate fi redusă sau lipsită. Tiazolidinedionele sunt agonişti foarte selectivi pentru receptorul activat de proliferarea peroxizomilor (PPARy), care este responsabil pentru îmbunătăţirea controlului glicemic, în primul rând prin îmbunătăţirea sensibilităţii la insulină în muşchi şi ţesutul adipos. În plus, acestea inhibă gluconeogeneza hepatică. Aceşti agenţi normalizează metabolismul glucozei şi reduc cantitatea de insulină necesară pentru a obţine controlul glicemic. Sunt eficiente doar în prezenţa insulinei.

Rosiglitazonă. Rosiglitazona, (±)-5-[[4-[2-(metil-2-piridinilamino)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindionă (Avandia), este un solid alb până la aproape alb cu valori pKa de 6,8 şi 6,1. Rosiglitazona este uşor solubilă în etanol şi o soluţie apoasă tamponată cu pH 2,3; solubilitatea scade odată cu creşterea pH-ului în intervalul fiziologic. Molecula are un singur centru chiral şi este prezentă ca racemat. Chiar şi aşa, enantiomerii nu se disting din punct de vedere funcţional din cauza interconversiei rapide.

din tractul gastrointestinal. De asemenea, pot scădea gluconeogeneza în timp ce cresc absorbţia de glucoză de către muşchi şi celulele adipoase. Aceste efecte, la rândul lor, duc la scăderea nivelului de glucoză din sânge. Spre deosebire de sulfoniluree, acestea nu sunt agenţi hipoglicemianţi, ci mai degrabă pot acţiona ca antihiperglicemianţi. Această diferenţă de nomenclatură este cauzată de incapacitatea acestor agenţi de a stimula eliberarea de insulină din pancreas. Adesea, metformina este administrată concomitent cu nonsulfoniluree pentru a îmbunătăţi eficacitatea acelor agenţi.

h3c

Metformină

(Glucofag)

Inhibitori de a-glucozidază

Enzima ^-glucozidaza este prezentă la marginea periei a intestinului subțire și este responsabilă pentru scindarea carbohidraților din dietă și facilitarea absorbției acestora în organism. Inhibarea acestei enzime permite mai puțini carbohidrați din dietă să fie disponibili pentru absorbție și, la rândul lor, mai puțini disponibili în sânge după masă. Proprietățile inhibitoare ale acestor agenți sunt cele mai mari pentru glicoamilază, urmată de zaharoză, maltază și, respectiv, dextranază. Deoarece acestea nu măresc secreția de insulină atunci când sunt utilizate ca monoterapie, hipoglicemia nu este în general o problemă atunci când se utilizează acești agenți.

acarboză. Acarboză, O-4,6-dideoxi-4-[[(1S,4R,5S,6S) 4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il]amino]aD-glucopiranozil-(1,4)-OaD-glucopiranozil-(1,4)-oaD-glucopiranozil-(1,4) care apare în mod natural oligozaharidă, care se obține din microorganismul Actinoplanes utahensis. Este o pulbere albă până la aproape albă

Pioglitazonă. Pioglitazona, (±)-5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona (Actos), este o pulbere cristalină, albă, inodoră, care trebuie transformată într-o sare, cum ar fi clorhidratul său, înainte de a avea solubilitate în apă. Deși molecula conține un centru chiral, compusul este folosit ca amestec racemic. Acesta este în primul rând rezultatul interconversiei in vivo a celor doi enantiomeri. Astfel, nu există diferențe în activitatea farmacologică a celor doi enantiomeri.

Bisguanidine

Metformină. Metformin, clorhidrat de MN-dimcthylimidodicarhonimid-diamid (Glucophage), este o bisguanidină. Această clasă de agenți este capabilă să reducă absorbția zahărului

(Actos)

care este solubil în apă şi are un pKa de 5,1. După cum s-ar putea aştepta, afinitatea sa pentru ^-glucozidază se bazează pe faptul că este o polizaharidă pe care enzima încearcă să o hidrolizeze. Acest lucru permite acarbozei să acţioneze ca un inhibitor competitiv, care, la rândul său, reduce absorbţia intestinală a amidonului, dextrinei şi dizaharidelor.

Miglitol. Miglitol, 1-(2-hidroxietil)-2-(hidroxi-metil)-[2^-(2«,3^,4«,5^)]-piperidina (Glyset), un derivat de oxinojirimicină, este cunoscut din punct de vedere chimic ca 3,4,5-piperidinetriol. Este o pulbere albă până la galben pal care este solubilă în apă, cu un pKa de 5,9. În structura chimică, acest agent este foarte asemănător cu un zahăr, azotul heterociclic servind ca înlocuitor izosteric al oxigenului zahărului. Această caracteristică permite recunoaşterea de către ^-glucozidază ca substrat. Acest lucru duce la inhibarea competitivă a enzimei şi întârzie absorbţia carbohidraţilor complecşi din tractul gastrointestinal.

O HORMONI TIROIDIENI

Substanţa tiroidiană deshidratată, degresată a fost folosită de mulţi ani ca terapie de înlocuire în deficienţele glandei tiroide. Se ştie acum că eficacitatea întregii glande depinde de conţinutul său de tireoglobulină. Aceasta este o globulină care conţine iod. Tiroxina a fost obţinută ca derivat cristalin de Kendall79 de la Clinica Mayo în 1915. Ea a arătat aproape aceeaşi acţiune ca întreaga substanţă tiroidiană. Mai târziu, tiroxina a fost sintetizată de Harington şi Barger80 în Anglia. Studiile ulterioare au arătat că a existat un hormon şi mai puternic care conţine iod, care este acum cunoscut sub numele de triiodotironină. Dovezile indică acum că tiroxina poate fi forma de depozitare a hormonului, în timp ce triiodotironina este forma circulantă. Un alt punct de vedere este că în sânge, tiroxina este legată mai ferm de fracţiunea globulină decât este triiodotironina, care poate intra apoi în celulele ţesuturilor.

Levotiroxină de sodiu, USP. Levotiroxina sodică, O-(4-hidroxi-3,5-diiodofenil)-3,5-diiodo-2-tirozină sarea monosodică, hidrat (Synthroid, Letter, Levoxine, Levoid), este sarea de sodiu a izomerului levo al tiroxinei, care este un principiu fiziologic activ obţinut de glanda tiroidă domestică obţinută din hrana animalelor domestice. De asemenea, este preparat sintetic. Sarea este o pulbere galben deschis, fără gust, inodor. Este higroscopic, dar stabil în aer uscat la temperatura camerei. Este solubil în hidroxizi alcalini, 1:275 în alcool şi 1:500 în apă, pentru a da un pH de aproximativ 8,9.

Levotiroxina sodică este utilizată în terapia de substituţie a funcţiei tiroidiene scăzute (hipotiroidism). În general, o doză de 100 ^g de levotiroxină sodică este echivalentă clinic cu 30 până la 60 mg de USP tiroidian.

Liotironina de sodiu, USP. Liotironina sodică, O-(4-hidroxi-3-iodofenil)-3,5-diiodo-L-tiroxină sarea monosodică (Cytomel), este sarea de sodiu a l-3,3',5-triiodotironinei. Apare sub formă de pulbere cristalină, inodoră, uşor solubilă în apă sau alcool şi are o rotaţie specifică de +18 până la 22 de grade într-un amestec de HCI diluat şi alcool.

Liotironina sodică apare in vivo împreună cu levotiroxina sodică; are aceleaşi activităţi calitative ca şi tiroxina dar este mai activă. Este absorbit cu uşurinţă din tractul gastrointestinal, este curăţat rapid din fluxul sanguin şi se leagă mai slab de proteinele plasmatice decât tiroxina, probabil din cauza grupării hidroxil fenolice mai puţin acide.

Utilizările sale sunt aceleaşi cu cele ale levotiroxinei de sodiu, inclusiv tratamentul insuficienţei metabolice, a infertilităţii masculine şi a anumitor tulburări ginecologice.

O DROGURI ANTITIROIDE

Hipertiroidismul (producţia excesivă de hormoni tiroidieni) necesită de obicei intervenţie chirurgicală, dar înainte de operaţie pacientul trebuie pregătit prin eliminarea prealabilă a hipertiroidiei prin utilizarea medicamentelor antitiroidiene. Tioureea şi compuşii înrudiţi prezintă o activitate antitiroidiană, dar sunt şi ei

toxic pentru uz clinic. Medicamentele mai utile sunt derivaţii de 2-tiouracil şi un derivat de 2-tioimidazol strâns înrudit. Toate acestea par să aibă un mecanism de acţiune similar (adică prevenirea iodării precursorilor tiroxinei şi triiodotironinei). Principala diferenţă a compuşilor constă în toxicitatea lor relativă.

Aceşti compuşi sunt absorbiţi bine după administrarea orală şi excretaţi în urină.

2-tiouracilii, 4-ceto-2-tiopirimidinele, sunt fără îndoială compuşi tautomerici şi pot fi reprezentaţi după cum urmează:

Aproximativ 300 de structuri înrudite au fost evaluate pentru activitatea antitiroidiană, dar dintre acestea, numai 6-alchil-2-tiouracilii şi structurile strâns înrudite posedă activitate clinică utilă. Cel mai grav efect advers al terapiei cu tiouracil este agranulocitoza.

Propiltiouracil, USP. Propiltiouracil, 6-propil-2-tiouracil (Propacil), este o pulbere stabilă, albă, cristalină, cu gust amar. Este uşor solubil în apă, dar uşor solubil în soluţii alcaline (formare de sare).

Acest medicament este util în tratamentul hipertiroidismului. Există o întârziere a apariţiei efectelor sale, deoarece propiltiouracilul nu interferează cu activitatea hormonilor tiroidieni deja formaţi şi stocaţi în glanda tiroidă. Această perioadă de întârziere poate varia de la câteva zile la săptămâni, în funcţie de starea pacientului. Necesitatea a trei doze la intervale egale pe o perioadă de 24 de ore este adesea subliniată, dar dovezile indică acum că o singură doză zilnică este la fel de eficientă ca dozele zilnice multiple în tratamentul majorităţii pacienţilor cu hipertiroidie.81

Metimazol, USP. Methimazol, 1-metilimidazol-2-tiol (Tapazol), apare sub formă de pulbere cristalină de culoare albă până la aproape albă, cu un miros caracteristic şi este liber solubilă în apă. O soluţie apoasă 2% are un pH de 6,7 până la 6,9. Ar trebui să fie ambalat în recipiente bine închise, rezistente la lumină.

ch3

Metimazol

(Tapazol)

Metimazolul este indicat în tratamentul hipertiroidismului. Este mai puternic decât propiltiouracilul. Efectele secundare sunt similare cu cele ale propiltiouracilului. Ca şi în cazul altor medicamente antitiroidiene, pacienţii care utilizează acest medicament trebuie să fie sub supraveghere medicală. De asemenea, ca şi celelalte medicamente antitiroidiene, metimazolul este cel mai eficient dacă doza zilnică totală este subdivizată şi administrată la intervale de 8 ore.

Nitroglicerina poate fi utilizată ca agent antianginos datorită efectelor sale vasodilatatoare. De asemenea, nitroglicerina este un lichid folosit în dinamită; de ce nu explodează doamna Smith când foloseşte acest medicament ca vasodilatator?

Nu este chiar aceeaşi nitroglicerină ca cea folosită pentru a face dinamită.

Nitroglicerina trebuie folosită în timp ce este proaspătă, astfel încât să nu detoneze.

La nitroglicerină se adaugă stabilizatori care împiedică detonarea acesteia.

Nitroglicerina este foarte diluată atunci când este utilizată ca agent antianginos, astfel încât nu va detona.

Deşi agentul prezentat aici (Losartan [Cozaar]) are unele efecte farmacologice, unul dintre metaboliţii săi este raportat a fi mai puternic. Identificaţi acest metabolit.

N-dealchilare care eliberează inelul imidazol (metabolit N-deimidazol)

oxidarea 5-metanolului la un acid carboxilic

oxidarea inelului aromatic (benzen) la un fenol

oxidarea carbonului omega-1 pe lanţul lateral alchil cu 2 poziţii

Nimic din cele de mai sus nu este adevărată deoarece numai compusul părinte este activ.

După ce unui pacient i se administrează un nitrat organic, aceştia sunt apoi metabolizaţi la oxid nitric (NO) prin reacţia mai întâi cu pentru a forma .

Evidenţiaţi diferenţa dintre digoxină şi digitoxină şi subliniaţi cele două motive principale pentru care unul este mai toxic decât celălalt.

sulfhidrili: S-nitrozotioli

amidază; acizi carboxilici şi amine

esterazele; acizi carboxilici şi alcooli

reziduuri hidroxil; O-nitrozoalcooli

REFERINȚE

Robinson, BF: Adv. Medicament. Res. 10:93, 1975.

Aronow, WS: Am. Heart J. 84:273, 1972.

Sonnenblick, E., Ross, J., Jr. şi Braunwald, E.: Am. J. Cardiol. 22:328, 1968.

Ignarro, LJ, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 218:739, 1981.

Feelisch, M.: Eur. Heart J. 14 (Suppl. I):123, 1993.

Needleman, P.: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 16:81, 1976.

Chung, SJ, şi Fung, HL: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 253:614, 1990.

Fusari, SA: J. Pharm. Sci. 62:123, 1973.

Fusari, SA: J. Pharm. Sci. 62:2012, 1973.

McCall, D., şi colab.: Curr. Probl. Cardiol. 10:1, 1985.

Heschler, J., şi colab.: Eur. J. Biochim. 165:261, 1987.

Beridge, MJ: Ann. Rev. Biochim. 56:159, 1987.

van Zweiten, PA şi van Meel, JC: Prog. Pharmacol. 5:1, 1982.

Atkinson, J., şi colab.: Naunyn Schmeidbergs Arch. Pharmacol. 337:471, 1988.

Smith, HJ, şi Briscoe, MG: J. Mol. Cardiol celular. 17:709, 1985.

Sanguinetti, MC, şi Kass, RS: Circ. Res. 55:336, 1984.

Rosenkirchen, R., şi colab.: Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 310:69, 1979.

Triggle, DJ: Antagonişti ai calciului. În: Antonoccio, PN (ed.). Farmacologie cardiovasculară, ed. a III-a. New York, Raven Press, 1990.

Dobesh, PP şi Trujillo, TC: Pharmacotherapy 27:1659, 2007.

Vaughan Williams, EM: În Sandoe, E., Flensted-Jansen, E. şi Olesen, KH (eds.). Simpozion despre aritmii cardiace. Sodertalje, Suedia, B. Astra, 1970, p. 449-472.

Vaughan Williams, EM: J. Clin. Pharmacol. 24:129, 1984.

Anchetatorii CAPS: Am. J. Cardiol. 61:501, 1988.

Woosley, RL: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 31:427, 1991.

Campbell, TJ: Cardiovasc. Res. 17:344, 1983.

Yool, AJ: Mol. Pharmacol. 46:970, 1994.

Hondeghem, LM şi Katzung, BG: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 24:387, 1984.

Nies, AS şi Shang, DG: Clin. Pharmacol. Exp. Acolo. 14:823, 1973.

Koch-Wester, J.: Ann. NY Acad. Sci. 179:370, 1971.

Giardinia, EV, et al.: Clin. Pharmacol. Acolo. 19:339, 1976.

Elson, J., şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 17:134, 1975.

Belfer, B., şi colab.: Am. J. Cardiol. 35:282, 1975.

Bigger, TJ şi Jaffe, CC: Am. J. Cardiol. 27:82, 1971.

Hollunger, G.: Acta Pharmacol. Toxicol. 17:356, 1960.

Helfant, RH, şi colab.: Am. Heart J. 77:315, 1969.

Beckett, AH şi Chiodomere, EC: Postgrad. Med. J. 53 (Suppl. 1): 60, 1977.

Anderson, JL, Mason, JW şi Roger, MD: Circulation 57:685, 1978.

Guehler, J., şi colab.: Am. J. Cardiol. 55:807, 1985.

Saeki, T., şi colab.: Eur. J. Pharmacol. 261:249, 1994.

Groshner, K., şi colab.: Br. J. Pharmacol. 102:669, 1991.

Hii, JT, Duff, HJ şi Burgess, ED: Clin. Farmacokineta. 21:1, 1991.

Olsson, SB, Brorson, L. şi Varnauskas, E.: Br. Heart J. 35:1255, 1973.

Kannan, R., şi colab.: Clin. Pharmacol. 31:438, 1982.

Witt, DM, Ellsworth, AJ şi Leversee, JH: Ann. Pharmacother. 27:1463, 1993.

Nadermanee, K., şi colab.: Circulation 66:202, 1982.

Papp, JG şi Vaughan Williams, EM: Br. J. Pharmacol. 37:380, 1969.

Boyer, EW, Stork, C. şi Wang, RY: Int. J. Med. Toxicol. 2001;4:16.

Salata, JJ şi Brooks, RR: Cardiol. Drug Rev. 15:137-156, 1997.

D'Orleans-Juste, P., Labonte, J., Bkaily, G., şi colab.: Pharmacol. Acolo. 95:221, 2002.

Newman, JH, Kar, S. şi Kirkpatrick, P.: Nat. Rev. Drug Discov. 6:697, 2007

Oldfield, V. şi Lyseng-Williamson, KA: Am. J. Cardiovasc. Drugs, 6:189, 2006.

Vakil, R.: Br. Heart J. 11:350, 1949.

Hess, SM, Shore, PA şi Brodie, PP: Br. J. Pharmacol. Exp. Acolo. 118:84, 1956.

Kirshner, N.: J. Biol. Chim. 237:2311, 1962.

von Euler, SUA şi Lishajko, F.: Int. J. Neurofarmacol. 2:127, 1963.

Muller, JM, Schlittler, E. şi Brin, HJ: Experientia 8:338, 1952.

U'Prichard, D., şi colab.: Eur. J. Pharmacol. 50:87, 1978.

Langer, SZ şi Cavero, I.: Hypertension 2:372, 1980.

Starke, K. şi Montel, H.: Neuropharmacology 12:1073, 1973.

Meisheri, KD: Vasodilatatoare cu acţiune directă. În Singh, BJ, et al. (eds.). Farmacologie cardiovasculară. New York, Churchill Livingstone, 1994, p. 173.

Gross, F., Druey, J. şi Meier, R.: Experientia 6:19, 1950.

Zacest, R. şi Koch-Wesesr, J.: Clin. Pharmacol. 13:4420, 1972.

Page, IH, şi colab.: Circulation 11:188, 1955.

Corbin, JD, Francis, SH şi Webb, DJ: Urology 60(2):4, 2002.

Ring, BJ, Patterson, BE, Mitchell, MI şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 77(1):63, 2005.

Cook, NS: Canale de potasiu: structură, clasificare, funcţie şi potenţial terapeutic. New York, John Wiley & Sons, 1990, p. 181.

DuCharme, DW, şi colab.: Pharmacol. Exp. Acolo. 184:662, 1973.

Levy, RI, şi colab.: Circulation 69:325, 1984.

Levy, RI: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 47:499, 1977.

Mannisto, PT, şi colab.: Acta Pharmacol. Toxicol. 36:353, 1975.

Kesaniemi, YA şi Grundy, SM: JAMA 251:2241, 1984.

Atmeh, RF, şi colab.: J. Lipid Res. 24:588, 1983.

Sweeney, ME şi Johnson, RR: Exp. Opinează. Drug Metab. Toxicol. 3(3):441, 2007.

Stenflo, J., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 71:2730, 1974.

Jackson, CM, şi Suttie, JW: Prog. Hematol. 10:333, 1978.

Triplett, DA (ed.): Funcţia trombocitelor. Chicago, Societatea Americană de Patologie Clinică, 1978.

Hamberg, M., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 71:345, 1974.

Kaplan, M.: Curr. Opinează. Investig. Drugs 3(7):1017, 2002.

Thomas, RC, şi Ruby, RW: J. Med. Chim. 15:964, 1972.

Kendall, EC: JAMA 64:2042, 1915.

Harrington, CR, şi Barger, C.: Biochem. J. 21:169, 1927.

Greer, MA şi Meihoff, WC: N. Engl. J. Med. 272:888, 1965.

Tulburări legate de hormoni:

Terapii nesteroidiene

RONALD A. HILL

Un număr mare şi în creştere de substanţe medicinale acţionează asupra sistemelor endocrine. Mulţi sunt analogi de steroizi (adică liganzi pentru receptorii de estrogen, progestin şi androgeni) şi, aşa cum sugerează titlul acestui capitol, nu vor fi luaţi în considerare aici, ci în schimb în Capitolul 25. Nici toţi modulatorii endocrini nesteroidieni nu vor fi, totuşi, luaţi în considerare în prezentul capitol. Medicamentele care acţionează pentru a modula depunerea şi resorbţia calciului, în special în os, sunt discutate în Capitolul 21 (inclusiv liganzi pentru receptorii de vitamina D, receptorii hormonilor paratiroidieni şi receptorii calcitoninei). Acoperirea hormonilor tiroidieni şi a agenţilor pentru tratarea stărilor hipertiroidiene a fost reţinută în Capitolul 19 pentru această ediţie a textului. Numeroase alte intervenţii ale sistemului endocrin sunt, în prezent, realizate exclusiv prin administrarea unei proteine umane naturale, produse prin mijloace artificiale. Deocamdată, agenţii de această natură primesc o atenţie primordială în cadrul unui capitol dedicat „biologics" (Capitolul 27); exemplele includ hormonul de creştere uman, somatostatina şi folitropinele.

De mai bine de 6 decenii, o colecţie de tulburări ale metabolismului primar, în special diabetul de tip 1 şi tip 2, au primit, din motive evidente, o mare atenţie din partea comunităţii de descoperire a medicamentelor. Aceste eforturi s-au intensificat în ultimele decenii, evoluând pentru a include o parte semnificativă a întreprinderii biotehnologice. Insulina rămâne esenţială pentru tratamentul diabetului de tip 1 şi diverse detalii despre chimia, biochimia şi farmacologia insulinei sunt prezentate în capitolul 27. În ultimul deceniu, totuşi, diferite insuline modificate au ajuns pe piaţă, iar bazele moleculare ale diferitelor lor caracteristici sunt luate în considerare în prezentul capitol, împreună cu o scurtă introducere în insulină însăşi. Două clase generale de medicamente care acţionează

în primul rând – dar nu neapărat exclusiv – ca secretagogi de insulină pentru tratarea diabetului de tip 2, şi anume sulfonilureele şi glinidele, sunt apoi luate în considerare în detaliu. S-a realizat de mult timp că răspunsul defectuos la insulină joacă un rol major în etiologia şi progresia diabetului de tip 2. Pe această bază, biguanidele care acţionează, cel puţin parţial, ca „sensibilizatori la insulină" au fost în uz clinic de mulţi ani, iar mai recent tiazolidinedionele au apărut pe piaţă.

Alţi hormoni decât insulina şi glucagonul joacă, de asemenea, roluri importante în reglarea procesului de manipulare a glucozei de către organism şi în aspectele asociate ale consumului de alimente şi metabolismului primar. Identificarea a două dintre aceştia şi caracterizarea ulterioară a acţiunilor fiziologice şi a biochimiei lor, a condus la crearea de agonişti ai receptorilor amilinei şi glucagon-like peptide tip 1 (GLP-1), care până în prezent sunt reprezentaţi pe piaţă de analogi ai proteinelor endogene. Enzimele care catalizează degradarea acestor hormoni au fost, de asemenea, identificate ca potenţiale ţinte moleculare pentru intervenţia terapeutică; astfel, primul inhibitor al dipeptidil peptidazei de tip 4 (DPP-4 sau DPP-IV), sitagliptin, a ajuns recent pe piaţa din SUA, fiind aşteptaţi alţii în viitorul apropiat.

Având în vedere faptul că semnalele endocrine de natură adecvată sunt necesare pentru supravieţuirea şi proliferarea multor celule canceroase, diferitele terapii utilizate în oncologie (Capitolul 10) se încadrează în domeniul potenţial al acestui capitol. Printre aceştia, agoniştii şi antagoniştii receptorului hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH-R) sunt luaţi în considerare aici. Aceste medicamente reprezintă opţiuni de tratament pentru diferite cancere dependente de hormoni gonadici, dar văd şi utilizări clinice cum ar fi modularea fertilităţii, atenuarea diferitelor tulburări uterine şi în tratarea pubertăţii precoce. Agonistii si antagonistii GnRH-R aflati in prezent pe piata sunt peptide modificate, iar examinarea modului in care caracteristicile moleculare ale fiecaruia dintre aceste medicamente le inzestra cu proprietatile lor farmacologice si biofarmaceutice particulare ofera studentului la chimie medicinala cateva lectii excelente intr-un domeniu care este adesea usor subliniat. Au fost selectate şi furnizate puncte de intrare în literatura din acest domeniu pentru a facilita explorări ulterioare de către studenţi care ar putea fi motivaţi să extindă amploarea şi profunzimea acestor lecţii.

o TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI GLUCOZEI: DIABETUL ŞI SINDROMUL METABOLIC

Diverse forme de diabet afectează o proporţie mare şi tot mai mare a populaţiei din mare parte a lumii dezvoltate şi (oarecum surprinzător) un număr în creştere rapidă de indivizi în lumea în curs de dezvoltare. Diabetul cauzează deficienţe şi, în cele din urmă, adesea ucide, în mare măsură, din cauza efectelor secundare ale nivelurilor excesiv de crescute ale glucozei circulante şi tisulare. Poate mai insidios, toleranţa la excursii hipoglicemice ca urmare a răspunsurilor de contrareglare progresiv afectate la administrarea de insulină şi medicamente care provoacă eliberarea de insulină poate determina indivizii să sufere episoade hipoglicemice severe, care implică şoc şi, în cazuri mai extreme, comă sau deces.

Diabetul poate fi clasificat în linii mari ca „tip 1” sau „tip 2”. Diabetul zaharat de tip 1 este adesea denumit diabet zaharat insulino-dependent (IDDM) sau, uneori, diabet zaharat juvenil, deşi debutul poate apărea de fapt la adulţi. Semnul distinctiv al diabetului de tip 1 este secreţia absentă sau insuficientă de insulină de către celulele secretoare de insulină ale pancreasului, şi anume celulele beta (celulele B) ale insulelor Langerhans. La unii indivizi, acest lucru apare din cauza unui defect genetic, în timp ce la alţi indivizi, boala este „idiopatică” (adică, cauza este nedeterminată), dar în majoritatea cazurilor, celulele insulei jB sunt parţial sau complet distruse ca urmare a unui răspuns autoimun eronat. Indiferent de cauză, diabetul de tip 1 trebuie, în prezent, tratat cu unul sau mai multe tipuri de insulină. Diabetul de tip 2 este adesea denumit diabet zaharat non-insulinodependent (NIDDM). În diabetul de tip 2, răspunsul secretor de insulină este afectat - din ce în ce mai mult pe măsură ce boala progresează în timp, dar în cele mai multe cazuri, un defect comorbid este eşecul multor celule ale corpului de a răspunde corect la insulină circulantă, în special anumite celule din ficat şi muşchii scheletici care au un rol primar de stocare a glucozei şi anumite celule din ţesutul adipos. Un alt mod de a afirma acest lucru este că „sensibilitatea la insulină” a acestor celule devine afectată. Această afectare apare adesea secundar obezităţii, deşi acest contributor aparent nu este obligatoriu, iar „obezitatea” poate fi atât de uşoară încât să fie greu de recunoscut ca atare. În ultimii ani, s-au caracterizat stări de sănătate care, fără intervenţie, conduc adesea la diabet de tip 2. Astfel de stări prediabetice sunt acum adesea denumite în general „sindromul metabolic”1,2 şi diverse organizaţii medicale stabilesc criterii şi linii directoare de tratament menite să prevină dezvoltarea ulterioară a diabetului zaharat de tip 2, adică tactici de medicină preventivă. Deşi, din punct de vedere istoric, diabetul de tip 2 a fost tratat cel mai adesea cu secretagogi de insulină (cum ar fi unul dintre medicamentele sulfonilureice, vedeţi infra) sau, în unele cazuri, cu insulină, recunoaşterea faptului că această tulburare – care este într-adevăr o serie de tulburări asociate – este cel mai adesea una dintre receptivitatea celulară defectuoasă la insulină a condus, în ultimii ani, cercetările de bază şi descoperirea căilor de comercializare a medicamentelor. a agenţilor terapeutici, având mecanisme de acţiune complet noi. Rezultatele clinice în unele cazuri oferă speranţa nu numai că excursiile dăunătoare în afara limitelor de siguranţă ale nivelurilor de glucoză din sânge şi ţesut ar putea fi prevenite, ci şi că persoanele cu diabet zaharat de tip 2 ar putea fi vindecate, iar persoanele cu sindroame prediabetice să fie salvate de la dezvoltarea bolii în general. Pentru diabeticii de tip 1 sau acei pacienţi de tip 2 care necesită suplimente de insulină, dispozitivele care permit monitorizarea continuă a glicemiei şi administrarea la cerere de insulină controlată de microprocesor par să revoluţioneze în curând tratamentul. Până de curând, însă, alternativele la terapia cu insulină pe tot parcursul vieţii pentru astfel de pacienţi păreau nu

€ Tulburări legate de hormoni: terapii nesteroidiene 667 mai mult decât vise pline de speranţă. Cu toate acestea, progresele ştiinţifice sugerează acum că, înainte să treacă mulţi ani, ar trebui să fie posibilă implantarea de celule alternative sensibile la glucoză, secretoare de insulină în pancreas sau ficat. Chiar şi mai interesant, se pare că va fi posibil să se stimuleze regenerarea populaţiilor de celule jB din insulele pancreatice în timp ce se opreşte simultan

atacul autoimun care altfel le-ar distruge; prin urmare, diabetul de tip 1 ar putea fi vindecat, pentru toate scopurile practice.

Insuline şi insuline modificate

Diabetul de tip 1 trebuie, deocamdată, tratat cu terapie de substituţie cu insulină. După demonstraţie c. 1900 că această tulburare, care a fost invariabil fatală într-un timp scurt, a fost una a insuficienţei celulelor jB pancreatice, au trecut mai bine de 20 de ani înainte ca insulina să fie izolată şi purificată din pancreasul fetal de viţel, iar relevanţa sa clinică a fost demonstrată. Producţia viabilă din punct de vedere comercial a fost realizată de Eli Lilly and Co., cu comercializarea iniţială în 1923 (Iletin). Structura primară a insulinei umane nu a fost raportată până în 1958 (Premiul Nobel pentru Chimie lui Frederick Sanger, 1964), iar structura terţiară nu a fost disponibilă până când nu a fost raportată de Dorothy Crowfoot Hodgkin în 1969, un triumf al cristalografiei cu raze X. Înainte de anii 1980, tratamentul diabetului de tip 1 a fost realizat prin injecţii de insulină porcină sau bovină sau combinaţii ale acestora. Deşi preparatele care conţin insulină porcină sau bovină pot rămâne în uz pe tot globul, disponibilitatea insulinei umane produsă artificial prin metode de „biotehnologie" a înlocuit pe scară largă insulina din surse animale şi, fără îndoială, le va înlocui complet în curând pe măsură ce barierele de cost sunt cucerite. Nu sunt disponibile preparate de origine animală în Statele Unite. Mai mult, mai multe preparate modificate de insulină au apărut pe piaţă în ultimii ani, iar dezvoltarea tehnologiei pentru căi alternative de administrare pe lângă injectare schimbă rapid şi peisajul terapeutic.

Insulina umană este un heterodimer (Fig. 20.1), constând din două subunităţi peptidice diferite legate covalent prin două punţi disulfurice. Acest heterodimer este produs dintr-o proteină unică, continuă şi substanţial mai mare (110-aminoacizi), şi anume preproinsulină. Printre alte motive, producţia în acest mod asigură plierea corectă tridimensională (3D) şi reticulare a insulinei. Preproinsulina este transformată în proinsulină (reziduuri de 86 de aminoacizi), din care insulina este produsă prin îndepărtarea unui segment de 35 de aminoacizi care uneşte cele două subunităţi. Capitolul 27 include un tratament mai detaliat al biosintezei şi al atributelor structurale ale insulinei umane, precum şi informaţii suplimentare cu privire la stocarea acesteia în interiorul şi eliberarea din celulele pancreatice jB.

Insulina porcină diferă de insulina umană doar printr-un singur aminoacid: restul carboxil terminal al lanţului B din insulina umană este treonina, în timp ce în insulina porcină, este alanină (Fig. 20.1 şi Tabelul 20.1). Insulina bovină diferă în acelaşi mod, dar şi în două poziţii suplimentare în lanţul A (ThrA8Ala şi IleA10Val; vezi din nou Tabelul 20.1). Chiar dacă aceste diferenţe sunt destul de modeste şi permit fie insulinei bovine, fie porcine să se lege şi să activeze receptorii de insulină umani în mod comparabil cu insulina umană, imunogenitatea la insulinele animale poate şi apare. (Deşi acum se realizează că, din punct de vedere istoric, mai multe incidenţe ale intoleranţei imune au fost probabil urmăribile la impurităţi minore din preparatele de insulină decât la insulina animală în sine.) Insulina umană recombinată este produsă comercial în Escherichia coli sau drojdie. Deoarece trebuie realizată plierea corespunzătoare a produsului final, iar purificarea nu este banală,

procesele de producţie pentru insulină umană recombinată sunt extrem de complexe şi solicitante (a se vedea capitolul 27 şi referinţele din acesta, pentru detalii suplimentare). Insulina umană a fost, de asemenea, produsă comercial prin conversia insulinei porcine, care necesită doar înlocuirea B30 Ala-Thr şi poate fi făcută în aşa fel încât să păstreze structura 3D.

Insulina este monomerică în soluţie numai la concentraţii foarte mici, mai mici de aproximativ 0,1 m. În multe preparate farmaceutice, este dimeric; adică există într-o formă în care o moleculă de heterodimer AB legat covalent se asociază necovalent cu un alt heterodimer AB. În soluţiile cu pH aproape neutru, adăugarea unor cantităţi adecvate de Zn2+ la astfel de preparate dimerice are ca rezultat formarea de hexameri (adică, heterodimer 6 X AB). Formarea hexamerului are loc şi fără Zn2+ în soluţii cu concentraţii mai mari de ~0,2 ^m. S-a profitat din punct de vedere farmaceutic de formarea unor astfel de multimeri necovalenţi, deoarece solubilităţile diferitelor specii de insulină diferă şi, astfel, ratele de eliberare de la locul de injectare pot fi modificate considerabil şi în mod sigur. În consecinţă, au fost create produse precum suspensia de insulină protamină zinc, insulina semilentă şi insulina ultralentă (vezi capitolul 27). Secvenţa B21-B30 s-a dovedit că joacă un rol crucial în această dimerizare necovalentă a insulinei şi o înţelegere mai detaliată a acestui fapt a permis, totuşi, manipulări farmaceutice suplimentare, rezultând astfel produse precum insulina proteină neutră Hagedorn (NPH), cunoscută şi sub numele de insulină izofan. Substituţiile de aminoacizi din regiunea B21-B30, în unele cazuri, împreună cu o altă substituţie de aminoacizi unic în altă parte în heterodimerul AB, au furnizat, în ultimul deceniu, mai multe „insuline modificate" valoroase din punct de vedere terapeutic, inclusiv insulină lispro, insulină aspart, insulină glargin, insulină glulizină şi insulină glucozină20. În aceste produse, se realizează stabilităţi îmbunătăţite ale soluţiei, solubilităţi modificate, rapiditate crescută de debut şi durate de acţiune variate (scurtate sau extinse).

Sulfoniluree şi Glinide

Sulfonilureele acţionează la nivel molecular în primul rând ca „secretagogi de insulină", adică aceşti compuşi provoacă secreţia de insulină din celulele pancreatice jB-insulei. Glinidele (cunoscute şi ca meglitinide) îşi exercită acţiunea în principal şi prin acest mijloc. O completare suficientă de funcţionare [3 celule trebuie, prin urmare, să fie prezente la un pacient pentru ca oricare dintre aceşti compuşi să exercite cel puţin această componentă a acţiunii sale intenţionate, astfel încât numai pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 (nu de tip 1) sunt candidaţi pentru farmacoterapie cu astfel de compuşi. În ultimii ani, a devenit evident că pentru secretagogii de insulină, ajustările homeostatice (biochimice) determină o pierdere progresivă a cel puţin o anumită eficacitate pe parcursul a câteva luni după iniţierea terapiei.3 Nu a fost încă stabilită totalitatea implicaţiilor ulterioare în practica clinică.

Răspunsul secretor de insulină pe care o sulfoniluree sau glinidă îl provoacă din celulele fi este determinat la nivelul ţintă macromoleculară prin interacţiunea acestor molecule de medicament cu canalele K+ sensibile la adenozin trifosfat (ATP). (Ţintele farmacologice

secundare care conduc la diferenţe semnificative între şi între sulfoniluree şi glinide vor fi discutate pe scurt mai târziu în capitol.) Mai precis, o moleculă de sulfoniluree sau glinidă se leagă de o subunitate a receptorului de sulfoniluree (SUR).

a unui complex proteic octameric (Fig. 20.2), care include patru subunităţi de proteină Klr6 care formează canale şi patru subunităţi de proteină SUR1. Proteinele SUR sunt numite astfel pentru capacitatea lor de a lega diferite sulfoniluree cu afinitate mare. Legarea sulfonilureei (sau glinidei) favorizează închiderea canalului, concentraţiile intracelulare de K+ ([K+]in) cresc în consecinţă, ceea ce la rândul său creşte înclinaţia celulelor de a se depolariza (Fig. 20.3). Depolarizările suficiente ale celulelor jB determină eliberarea de insulină din depozitele veziculare asociate membranei, care, în condiţii normale, sunt reumplute continuu din veziculele intracelulare de stocare a insulinei. Celulele insulare ^B care funcţionează în mod normal eliberează în mod similar insulină ca răspuns la concentraţii suficient de ridicate de glucoză din sânge: catabolismul glucozei (glicoliză) în interiorul celulelor creşte raportul de concentraţie intracelular ATP:adenozin difosfat (ADP) (adică [ATP]/[ADP] creşte), crescând astfel şansele ca ATP, mai degrabă decât ADP, să fie legat de nucleotibină pe situsurile specifice. Subunităţile SUR ale canalelor K+ sensibile la ATP, care la rândul lor favorizează închiderea canalului. Astfel, concentraţii suficiente la nivel de ţesut de sulfoniluree sau glinide imită de fapt situaţia ridicată (ATP)/(ADP) care ar rezulta în mod normal din concentraţiile crescute de glucoză din sânge şi pot,

Figura 20.2 • Structura ansamblurilor SUR1/Kir6.2 în ceea ce priveşte legarea sulfonilureei şi glinidei.

Schema subunităţilor SUR cu 17 transmembranare,4 indicând cele două pliuri de legare la nucleotide NBF1 şi NBF2; subunităţile Kir6.X cu două transmembranare; şi locaţiile generale ale domeniilor de legare a ligandului „A" şi domeniilor de legare a ligandului „B" (Fig. 20.7);

Schema ansamblurilor de canale octamerice (4+4) care ilustrează porul central creat de patru subunităţi Kir6.2 şi cele patru subunităţi SUR1 din jur.5,6

Un ligand de sulfoniluree sau glinidă angajează simultan porţiunile subunităţilor SUR1 şi Kir6.2 cuprinzând domeniul de legare a ligandului „B".

în acest fel, se compensează o pierdere a răspunsului intracelular adecvat la excursiile hiperglicemice asociate alimentelor.

Sulfonilureele secretagogi de insulină sunt denumite mai precis N-(fenilsulfonil)-N-alchiluree. Sulfonilureele denumite în mod obişnuit ca molecule de „prima generaţie" (Fig. 20.4) şi „a doua generaţie" (Fig. 20.5) diferă în principal în ceea ce priveşte elaborarea pe ciclul benzenic la poziţia para a fragmentului fenilsulfonil. Glimepirida este uneori

clasificată ca o moleculă de a treia generaţie, dar din punct de vedere structural, nu există o bază reală pentru această distincţie.

Figura 20.3 • Diagrama simplificată a acţiunii sulfonilureei asupra celulelor pancreatice care duce la eliberarea de insulină (adaptată din Bounds et al.,7 cu permisiunea). Glucoza care intră în celulă printr-un transportor membranar (1) are ca rezultat sinteza ATP (2), iar rapoartele ATP/ADP suficient de ridicate favorizează legarea ATP (3) faţă de legarea ADP la locurile de legare a nucleotidelor de pe ansamblul canalului, favorizând la rândul său închiderea canalului K+. Sulfonilureele sau glinidele se leagă de asemenea de ansamblul canalului (4), favorizând de asemenea închiderea canalului. Închiderea crescută a canalului K+ prinde o porţiune mai mare de ioni K+ în interiorul celulei, făcând mediul intracelular mai puţin negativ faţă de fluidele extracelulare (adică, depolarizarea [5]). Depolarizarea suficientă favorizează deschiderea canalului de calciu (6), permiţând Ca2+ să curgă în celulă. Creşterile suficiente ale [Ca2+] citoplasmatice provoacă exocitoză de insulină (7) şi, de asemenea, cresc traficul de granule de insulină către membrana celulară.

Sulfonilureele au fost descoperite din întâmplare din cauza efectelor secundare hipoglicemiante ale diferitelor antibiotice sulfonamide („medicamente sulfa”), inclusiv derivatul izopropiltiadiazol al sulfanilamidei şi, în timpul testării sale clinice, carbutamida (vezi Fig. 20.6). În procesul ulterior de creare a unor astfel de secretagogi de insulină de prima generaţie, cum ar fi tolbutamida şi clorpropamida, şi apoi compuşi de a doua generaţie, cum ar fi gliburida şi gliquidona, multe mii de analogi au fost sintetizaţi şi evaluaţi farmacologic. Rezultatele structurii-activitate sunt oarecum evidente din informaţiile din Tabelul 20.3, în măsura în care potenţa la nivel molecular (acţiunea de eliberare a insulinei) se corelează cu doza. De fapt, luând în considerare consecinţele biodisponibilităţii orale relativ modeste şi ale diferenţelor farmacocinetice, potenţele hipoglicemice observate se corelează foarte bine cu afinităţile la nivel molecular ale legării SUR1 a acestor compuşi şi cu potenţele funcţionale obţinute din teste fiziologice in vitro. În mod invariabil, substituenţii optimizaţi alchil, cicloalchil sau cicloazalchil N3(N) asigură cele mai mari afinităţi şi potenţe. Este necesară înlocuirea N1 cu un fragment benzensulfonil (sau un fragment arilsulfonil comparabil), cu substituenţii para crescând în general potenţa. Elaborarea ulterioară la poziţia para cu un fragment ^-(acilamino)etil (ca şi în, de exemplu, structura gliburidei) s-a dovedit că îmbunătăţeşte foarte mult activităţile dintre compuşii acestei clase structurale generale, pe baza căreia au fost create toate sulfonilureele hipoglicemice comercializate de a doua generaţie.

h3c

gliburid

glipizidă

glisoxepide

H3C-

h3c

glimepirid

gliquidonă

Structuri de sulfoniluree de a doua generaţie.

a fost folosit pentru tratarea febrei tifoide (anii 1940);
(incidenţă mare a
efectului secundar al hipoglicemiei, uneori letale)

carbutamidă

(agent hipoglicemiant timpuriu,
comercializat în 1956 (ger.),
scos din comerţ până în 1960
din cauza toxicităţii, în special
asupra măduvei osoase)

Figura 20.6 • Geneza structurală a sulfonilureelor hipoglicemice.

Sulfonilureele se comportă ca acizi slabi în intervalul de pH fiziologic, cu valori pKa de obicei de 5 până la 6 (Tabelul 20.3); astfel, la pH-ul sângelui, predomină baza conjugată încărcată negativ în măsura >95%. În plus faţă de prezenţa fragmentului anionic, porţiuni din aceste molecule ionizate sunt, de asemenea, relativ lipofile; astfel de combinaţii structurale se pretează adesea la o legare extinsă de proteinele din ser şi ţesuturi, iar acest lucru se dovedeşte a fi cazul tuturor acestor medicamente. În stările lor de acid liber, toate sulfonilureele comercializate sunt destul de lipofile (vezi valorile log P, Tabelul 20.3). Această caracteristică facilitează absorbţia din lumenul intestinal, în special în porţiunile iniţiale ale intestinului subţire, unde pH-ul rămâne sub sau aproape de pKa al medicamentului. În ciuda lipofilităţii acestor molecule în forma lor de acid liber, difuzia prin bariera hemato-encefalică (BBB) este raportată a fi minimă pentru medicamentele din această clasă, probabil atribuită combinaţiei de legare mare a proteinelor serice şi procentaj

scăzut de specii de acid liber în sânge. Transportatorii de eflux sunt cunoscuţi a fi implicaţi în unele cazuri.8 Pentru unele dintre aceste medicamente, totuşi, potenţa mare cuplată cu prezenţa canalelor K+ sensibile la ATP în creier ar putea explica anumite efecte secundare nedorite (în special, creşterea în greutate).

Glinidele (Fig. 20.7 şi 20.8) conţin o porţiune de acid carboxilic care, în forma sa carboxilată, interacţionează cu acelaşi situs de recunoaştere a anionului pe canalele K+ sensibile la ATP, ca şi forma ionizată (bază conjugată) a fragmentului sulfoniluree. Repaglinida include o porţiune amină terţiară, încorporată într-un inel piperidinic. PKa efectiv al acestui fragment structural (6.0-6.2),12 care dă seama de două microconstante de disociere (vezi Fig. 20.9), este mult peste pKa al anilinei (4.6), datorită răsucirii solicitate steric a perechii singure a azotului piperidinic din conjugarea optimă cu inelul benzen. Datorită prezenţei a două fragmente ionizabile, în nicio soluţie pH-ul nu predomină o formă neîncărcată. Chiar şi aşa, anionul carboxilat (cu fragmentul piperidină ca bază liberă neîncărcată), care este specia moleculară predominantă la pH-ul plasmatic, este relativ

aTimpii de înjumătăţire (tr/) se referă la eliminarea fazei terminale, dacă nu este menţionat altfel.

6Brown, KF/şi Crooks, MJ: Biochim. Pharmacol. 25(10):1175-1178, 1976.

Clansson, R,, Bredberg, U., and Ashton, M.: J. Pharm. Sci. 97(6):2324-2339, 2008. ^Hanai, T, et al.: Internet Electro. J. Mol. Des. 2(10):702-711, 2003.

ePlumb, RS, Potts, WB Ill şi Rainville. PD: Rapid Commun. Spectromul de masă. 22(14):2139-2152, 2008.

„Kirchheiner, J., Roots, I. şi Goldammer, M.: Clin. Farmacokineta. 44(12):1209-1225, şi referinţele din acesta, 2005. Jackson JE, şi Bressler, R.: Drugs 22(3):211-245, 1981.

^Balant, L.: Clin. Farmacokineta. 6(3):215-241, 1981.

„Galloway, JA, McMahon, RE, Culp, HW, şi colab.: Diabetes 16(2):118-127, 1967. „Llinas, A., Glen, RC, şi Goodman, JM: J. Chem. Inf. Model. 48(7):1289-1303, 2008.

^Lipinski, CA, Fiese, EF şi Korst, RJ: QSAR 10(2):109-117, 1991.

/Hughes, LD, Palmer, DS, şi Nigsch, F., şi colab.: J. Chem. Inf. Model. 48(1):220-232, 2008.

mTaylor, JA: Clin. Pharmacol. Acolo. 13(5)(Pt. 1):710-718, 1972.

„Crooks, MJ, and Brown, KF: J. Pharm. Pharmacol. 26(5):304-311, 1974.

°Thomas, RC, şi colab.: J. Med. Chim. 21 (8): 725-732, 1978.

^Kobayashi, KA, Bauer, LA, Horn, JR, et al.: Clin. Farmacia. 7(3):224-228, 1988. gPanten, U., Burgfeld, J., Goerke, F., şi colab.: Biochem. Pharmacol. 38(8):1217—1229, 1989.

fFuccella, LM, Tamassia, V. şi Valzelli, G.: J. Clin. Pharmacol. New Drugs 13(2):68-75, 1973. sBalant, L, Fabre, J. şi Zahnd, GR: Eur. J. Clin. Pharmacol. 8:63-69, 1975.

fUihlein, M. şi Sistovaris, N.: J. Chromatogr. 227:93-101, 1982. „Zharikova, OL, Ravindran, S., Nanovskaya, TN, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 73:2012-2019, 2007. A se vedea, de asemenea, referinţele din acesta. 564(1):223—233, 1991.

wBalant, L., Fabre, J., Loutan, L., şi colab.: Arzneim. Forsch. 29:162-163, 1979.

xLangtry, HD şi Balfour, JA: Drugs 55(4):563-584, 1998.

yNiemi, M., Neuvonen, PJ şi Kivisto, KT: Clin. Pharmacol. Acolo. 70(5):439-445, 2001.

zWang, R., Chen, K., Wen, SY, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 78(1):90-92, 2005.

* Calculat (Accelrys Software, ACD Labs), după cum a fost raportat prin SciFinder (Chemical Abstracts Service), accesat în primăvara 2009.

#Din datele compilate în Tabelul A-ll-1: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ediţia a 11-a (McGraw-Hill, 2006). txiGP, glicoproteină acidă alfa 1; ER, eliberare prelungită; hsa, albumină serică umană; NA, nu este disponibil.

Figura 20.7 • Relaţia structurilor sulfonilureei de prima şi a doua generaţie cu cele ale repaglinidei şi nateglinidei şi segmentele structurale care angajează regiunile de legare „A" şi „B" la unul dintre cele patru locuri de legare (la fiecare interfaţă SUR1:Kir6.2) ale ansamblului de canale. Capacitatea de a angaja în mod corespunzător site-ul „A" conferă selectivitate SUR1; după Winkler şi colab.,4 Vila-Carriles şi colab.,9 Grell şi colab.,10 şi Sleevi.11

lipofil (log P — 1,8). Mai mult, log D atinge vârfurile aproape de 4,0 între pH 5 şi pH 6, chiar dacă forma amfoteră (dublă încărcată) predomină 76:1 faţă de speciile neîncărcate la pH-ul maxim de log D. Astfel, absorbţia din intestin are loc cu uşurinţă, deşi există o pierdere semnificativă cauzată de biotransformarea de prim pasaj (CYP3A4 şi CYP2C8; vezi Tabelul 20.4).

„Moştenirea structurală" a repaglinidei este mai evidentă prin compararea structurii meglitinidei, o moleculă cunoscută de mult timp care nu a fost comercializată ca agent hipoglicemiant, cu cea a gliburidei (Fig. 20.10). Mai mult decât atât, relaţiile structură-activitate raportate de Grell şi colab.10 împreună cu studiile de biologie moleculară ale receptorului de către mai multe grupuri4,9,13 clarifică interacţiunile acestor molecule la interfaţa subunităţii proteinei SUR1 şi subunităţilor proteinei Kir6.2 şi oferă o bază pentru selectivitatea sulfonilureei hipoglicemice pentru canalele S2UR-13 şi gliconii SUR1 a inimii. şi muşchiul scheletic sau canalele care conţin SUR2B găsite în muşchiul neted (Fig. 20.2 şi 20.7).

Figura 20.8 • Structuri de glinidă, inclusiv compusul prototip meglitinidă (vezi Fig. 20.10).

Figura 20.9 • Ionizarea soluţiei de repaglinidă. Microconstantele de disociere a protonilor se combină pentru a ţine seama de valorile macro pKa observate, precum şi de caracteristicile de partiţie a fazei lipide/apoase.12

TABEL 20.4 Glinide comercializate în Statele Unite*

aInformaţiile provin din informaţiile despre produs ale producătorului, cu excepţia cazului în care se indică altfel.

bScheen, AJ: Clin. Farmacokineta. 46(2):93-108, 2007.

cMandic, Z. şi Gabelica, V.: J. Pharm. Biomed. Anal. 41(3):866-871, 2006.

dHatorp, V.: Clin. Farmacokineta. 41(7):471-483, 2002.

evan Heiningen, PN, Hatorp, V., Kramer Nielsen, K., şi colab.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 55(7):521-525, 1999.

^Weaver, ML, Orwig, BA, Rodriguez, LC şi colab.: Drug. Metab. Dispos. 29:415-421, 2001.

9Sabia, H., Sunkara, G., Ligueros-Saylan, M., şi colab.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 60(6):407-412, 2004.

«1GP, alfa glicoproteină; bid, bis in die (de două ori pe zi); hsa, albumină serică umană; qid,quater in die (de 4 ori pe zi); tid, ter in die (de 3 ori pe zi).

Recent, dovezile indică faptul că canalele K+ sensibile la ATP implicate în mediarea secreţiei de insulină se găsesc nu numai pe suprafaţa celulei, ci şi la granulele de stocare a insulinei,14 şi diferite medicamente pot diferi cel puţin în ceea ce priveşte accesul la aceste două locuri de acţiune. De asemenea, ţinte farmacologice suplimentare au probabil o relevanţă clinică considerabilă. De exemplu, gliquidona, glipizida şi nateglinida prezintă activitate gamma de tip receptor activat de proliferator de peroxizomi (PPARy) la concentraţii atinse în ţesuturi în regimurile de farmacoterapie standard ale acestor medicamente. Nateglinida şi mitiglinida, dar nu sulfonilureele, provoacă în mod evident secreţia de insulină.

Figura 20.10 • Comparaţia structurii glinidei prototipice, meglitinidă, cu cea a „strămoşului" său, gliburida. Comparaţia cu Figura 20.7 va dezvălui că meglitinidei nu are selectivitatea SUR1 care conferă grupări lipofile suspendate care angajează situsul de legare „A" al receptorului (vezi Fig. 20.2).

Cu toate acestea, au fost identificate alte ţinte moleculare pentru diferite dintre aceste medicamente şi acestea pot explica parţial variaţiile farmacodinamice semnificative dintre sulfoniluree şi glinide care nu au fost încă pe deplin explicate. Metaboliţii activi (vezi discuţia următoare), legarea de proteine de ţesut şi ser şi transportori, de asemenea, joacă, fără îndoială, roluri importante în aceste variaţii, dintre care unele sunt deja caracterizate şi, în fiecare astfel de caz, apare posibilitatea variaţiilor farmacogenomice între indivizi. De exemplu, repaglinida şi nateglinida sunt substraturi ale transportorului hepatic de captare a anionilor organici codificat cu SLCO1B1 (adică, OATP1B1), iar cel puţin un polimorfism cu un singur nucleotidă modifică semnificativ farmacocinetica repaglinidei (PK)17 şi nateglinida PK.18.

În ceea ce priveşte biotransformarea („metabolismul medicamentului") a diferitelor sulfoniluree hipoglicemice în uz clinic, deşi fiecare medicament prezintă o soartă unică, temele comune sunt, aşa cum este de aşteptat, asociate cu caracteristici structurale comune între molecule (Fig. 20.11). Cele care includ un inel ciclohexil sunt hidroxilate pe acel inel. Chiar în ultimul deceniu, a devenit clar că pentru gliburidă, nu numai că hidroxilarea are loc la oameni în fiecare dintre poziţiile posibile (2, 3 şi 4), dar cu fiecare dintre orientările stereochimice posibile (cis şi trans în dispoziţie relativă faţă de azotul ureic ataşat); vezi Figura 20.12.19 Mai mult, un metabolit hidroxilat de punte de etilenă al gliburidei (Fig. 20.13), probabil produsul de hidroxilare benzilic, a fost identificat doar în ultimul deceniu şi este acum cunoscut a fi un metabolit major la oameni. caracteristicile acestui medicament, precum şi pentru efectele secundare, în special episoadele hipoglicemice. De asemenea, metaboliţii activi din punct de vedere farmacologic sunt cunoscuţi a fi importanţi pentru alte sulfoniluree. În special, fragmentul ceton al substituentului p-acetil de pe inelul fenil al acetohexamidei este redus la alcoolul benzilic corespunzător (Fig. 20.11), care prezintă un timp de înjumătăţire farmacocinetic mai lung decât medicamentul părinte şi este aproximativ

echiactiv în ceea ce priveşte efectul hipoglicemiant. o.)- Se formează metaboliţi hidroxilaţi sau (wl)-hidroxilaţi ai sulfonilureelor care conţin lanţul alchil şi sunt fie cunoscuţi, fie suspectaţi că contribuie la activitatea hipoglicemiantă. Acele molecule care au un fragment p-metilfenil suferă hidroxilare benzilice. Deoarece această transformare este efectuată, cel puţin parţial, de CYP2C9, sunt de aşteptat variaţii farmacogenomice ale PK.21 Pentru gliclazidă, polimorfismul genetic CYP2C19, mai degrabă decât polimorfismul genetic CYP2C9, explică variaţiile farmacogenomice ale PK.22,23 În fiecare caz, deşi metabolitul rezultat este cunoscut ca hidroxim, care este fie hidroxim.

3-trans

Figura 20.12 • Hidroxilările inelului ciclohexan catalizat cu P450 ale gliburidei. Dovezile sugerează că se formează şi metabolitul 2-c/s-hidroxi (neprezentat), dar nu s-a obținut o dovadă definitivă. De asemenea, rețineți că unii dintre acești metaboliți pot exista ca o pereche de enantiomeri, despre care nu se știe nimic.

Figura 20.13 • Biotransformări majore ale sulfonilureelor de a doua generaţie.

exercită o activitate hipoglicemică semnificativă la nivel țintă (de exemplu, tolbutamida) sau, fără îndoială, poate, joacă, probabil, un rol relativ nesemnificativ în ceea ce privește activitatea farmacologică in vivo: din cauza oxidării relativ rapide la aldehidă şi de aici la acid carboxilic inactiv, precum şi a conjugării cu jS-D-glucuronid inactiv, concentrația de sânge şi țesut nu este suficientă. În mod similar, din cauza conversiei rapide în glucuronidă sau conjugaţi sulfat, care sunt eliminaţi în principal în bilă, metabolitul ^-demetilat al gliquidonei (Fig. 20.13) nu contribuie substanțial la activitatea hipoglicemiantă a acestui medicament.

Repaglinida suferă o biotransformare extinsă la om24 şi acest fapt explică în primul rând biodisponibilitatea orală medie modestă de 56% a acestui medicament.25 Biotransformarea oxidativă catalizată predominant de CYP3A4 şi CYP2C826,27 produce un acid dicarboxilic (M2, a se vedea fig.14) raportat la metabolitul principal. >65% dintr-o doză administrată de [14C]-repaglinidă şi să nu aibă efect hipoglicemiant24,28. Are loc şi N-dealchilarea ulterioară la anilina M1, iar M1 a fost găsit la o concentrație puțin mai mare decât M2 în urină24, dar majoritatea (—90%) din doza este administrată27%27. Pe de altă parte, cea mai mare parte circulantă a unei doze administrate este repaglinida, care este eliminată rapid din plasmă. S-a raportat conjugarea directă de fază II cu acil glucuronida.

Biotransformarea joacă rolul predominant în clearance-ul nateglinidei, cu biotransformarea de faza I centrată pe lanțul lateral izopropilic şi conjugarea directă în faza II ca componente cheie (Fig. 20.15). Deşi metabolitul p-hidroxifenil a fost identificat, în ceea ce privește biotransformările de fază I, numai produsele rezultate din acţiunile P450s asupra fragmentului izopropil sunt raportate a fi formate în cantităţi semnificative la om. Monohidroxilarea izopropilmetililor terminali produce doi alcooli primari diastereomerici (M2 şi M3), ambii fiind raportat la aproximativ o treime ca activi farmacologic ca nateglinida.29 Excreția urinară reprezintă aproximativ 85% din eliminarea unei doze administrate, din care aproximativ jumătate este M1 şi neschimbată (nemodificată). administrare, M1 este proeminent în plasmă, dar se pare că exercită o activitate hipoglicemiantă de aproximativ cinci ori sau şase ori mai puțin puternică (intravenoasă [iv]) decât nateglinida. M7 se formează fie prin dehidrogenarea directă a repaglinidei, fie prin eliminarea apei din M1, M2 sau M3. M7 este, de asemenea, interesant deoarece prezintă activitate hipoglicemiantă de o potență şi o natură comparabile cu cele ale

nateglinidei, deşi concentraţiile circulante sunt de aproape 10 ori mai mici decât cele ale nateglinidei. Două

scindată înapoi la repaglinidă de glucuronidaze microbiene)

Figura 20.14 • Biotransformări importante ale repaglinidei. (UDP, uridin-3',5'-difosfat; UDPGA, acid 3'-fosfouridin-5'-fosfo-^-D-glucuronic.)

xo

oh] xh

H M5

Produs de rearanjare 2-aciloxi

H„C CH

3 CH3 M1

(metabolit urinar major
)

— OH UH J h H M6

Produs de rearanjare 3-aciloxi

Figura 20.15 • Biotransformări importante ale nateglinidei. Abrevierile UDPGA şi UDP sunt definite în legenda din Figura 20.14.

Metaboliţii dihidroxilaţi diastereomerici (M11, Ml 2, nefiguraţi), reprezentând împreună ~ 8% din doza administrată, pot fi formaţi din M7 prin epoxidare şi hidroliză spontană sau mediată de epoxid hidrolază, dar detectarea epoxidului nu a fost încă raportată, aşa că nu poate fi exclusă direct hidroxilarea şi calea M3 ca M2 şi M3, ca cale M2. 2. Deşi, aparent, nu au fost detectate glucuronide din oricare dintre speciile izopropil-hidroxilate la oameni, din fragmentul de acid carboxilic este produs un acil jS-D-glucuronopiranozid. Au fost de asemenea caracterizaţi doi produşi de rearanjare aparentă, în care gruparea acil este deplasată la 2'-hidroxil sau 3'-hidroxil al zahărului (Fig. 20.15), iar cele trei glucuronide în agregat apar în urină şi reprezintă 5% (oral) sau 8% (iv) dintr-o doză administrată. Deoarece CYP2C9 joacă un rol major în biotransformarea nateglinidei, au fost caracterizate variaţiile farmacogenomice ale PK.21,31.

PRODUSE (VEZI ŞI TABELEELE 20.3 ŞI 20.4)

Tolbutamida este N-[(butilamino)carbonil]-4-metilbenzensulfonamidă; sau 1-butil-3-(p-tolilsulfonil)uree (Orinase, generic). Orinase Diagnostic a fost sarea de sodiu, care este liber solubilă în apă pentru preparate injectabile, dar acest produs a fost întrerupt c. 2000.

Acetohexamida este 4-acetil-N-[(ciclohexilamino)carbonil] benzensulfonamidă; sau 1-[(p-acetilfenil)sulfonil]-3-ciclohexiluree; sau 1-(p-acetilbenzensulfonil)-3-ciclohexiluree (generic). Acetohexamida încorporează fragmentul ciclohexil aproape optim (pentru

eficacitate) în partea „dreapta" a structurii sale moleculare, dar un substituent p-acetil pe inelul benzenic „din partea stângă" care scade lipofilitatea şi este biotransformat rapid prin reducerea la un metabolit activ care este curăţat relativ rapid (a se vedea, independent de orice discuţie prealabilă).

Tolazamida este N-[[(hexahidro-1 H-azepin-1-il)amino]carbonil]-4-metilbenzensulfonamidă; sau 1-(hexahidro-1 H-azepin-1-il)-3-(^-tolilsulfonil)uree; sau 1-(4-metilfenilsulfonil)-3-(hexahidro-1 H-azepin-1-il)uree (generic). Tolazamida încorporează o porţiune azepină complet saturată care este, dar slab bazică, cu un pKa de ~3,32 pKa al grupării sulfonilureei se află în intervalul tipic; astfel, în zonele duodenului în care pH-ul se încadrează în intervalul de la 4 la 5, forma neîncărcată a medicamentului este specia predominantă, iar lipofilicitatea sa asigură o absorbţie rapidă prin difuzie pasivă.

Clorpropamida este 4-clor-N-[(propilamino)carbonil]benzensulfonamidă; sau 1-[(p-clorfenil)sulfonil]-3-propiluree; sau 1-(p-clorbenzensulfonil)-3-propiluree (Diabinese, generic). Fragmentul ^-clorofenil este destul de rezistent la hidroxilarile mediate de P450; prin urmare, nivelurile sanguine ale medicamentului sunt menţinute pentru o perioadă de timp semnificativ lungă, deoarece hidroxilarea alifatică constituie cea mai mare parte a clearance-ului şi acest lucru se întâmplă relativ lent. Deşi metaboliţii ^-hidroxil şi (to-1)-hidroxil (aceşti din urmă formaţi într-o porţiune mult mai mare) exercită potenţe hipoglicemiante nu cu mult mai puţin decât medicamentul de bază, eliminarea acestora prin conversie în glucuronidele corespunzătoare are loc mai rapid decât hidroxilarea clorpropamidei33, astfel încât nivelurile sanguine ale acestor metaboliţi rămân scăzute şi, astfel, contribuţia probabilă a acestei acţiuni hipoglicemice nu face o contribuţie apreciabilă a medicamentului. aplicare clinică. Îndepărtarea întregului lanţ lateral de propil (N-dezalchilare oxidativă) are loc, de asemenea, într-o măsură semnificativă (până la 20% dintr-o doză administrată pe cale orală), creând metabolitul inactiv p-clorbenzensulfoniluree, din care aproximativ 10% se degradează în benzensulfonamidă corespunzătoare.34

Glipizida este N-[2-[4-[[[(ciclohexilamino)carbonil]amino]sulfonil]fenil]etil]-5-metil-2-pirazincarboxamida; acest compus poate fi numit şi uree - vezi discuţia anterioară (Glucotrol, generic). În Statele Unite, sunt disponibile combinaţii cu metformină (Metaglip, generic; comprimate, mg glipizidă/mg metformin sub formă de clorhidrat: 2,5/250, 2,5/500, 5/500). Sunt disponibile tablete cu eliberare prelungită (Glucotrol XL, generic). Fragmentul de pirazină din această structură face molecula semnificativ mai hidrofilă decât moleculă similară gliburidă, deşi, de asemenea, moderat mai puţin puternică atât la nivel de dozare, cât şi la nivel ţintă.

Gliburida (glibenclamidă) este 5-clor-N-[2-[4-[[[(ciclohexilamino)carbonil]amino]sulfonil]fenil]etil]-2-metoxibenzamidă; acest compus poate fi numit şi uree - vezi discuţia anterioară (Diabeta, Glynase, generic). Unele comprimate conţin medicament micronizat (fost Micronase, acum doar generic). Combinaţiile cu metformină sunt disponibile în Statele Unite (Glucovance, generic;

comprimate, mg glipizidă/mg metformin sub formă de clorhidrat: 1,25/250, 2,5/500, 5/500).

Glimepirida este 3-etil-2,5-dihidro-4-metil-N-[2-[4-[[[[(trans-4-metilciclohexil)amino]-carbonil]amino]sulfonil]fenil]etil]-2-oxo-1 H-pirol-1-carboxamidă; acest compus poate fi denumit și uree - vezi discuția anterioară (Amaryl, generic). Sunt disponibile combinații cu rosiglitazonă în Statele Unite (comprimate Avandaryl; mg glimepiridă/mg rosiglitazonă ca sare maleat: 1/4, 2/4, 4/4, 2/8, 4/8); și cu pioglitazonă (Duetact comprimate; mg glimepiridă/ mg pioglitazonă sub formă de sare clorhidrat: 2/30, 4/30).

Repaglinida este acid 2-etoxi-4-[2-[[(1S)-3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]butil]amino]-2-oxoetil]benzoic (Prandin); aprobările pentru medicamente generice sunt în așteptare. Combinațiile cu metformină sunt disponibile în Statele Unite (Prandimet), iar medicamentul poate fi, de asemenea, prescris împreună cu una dintre tiazolidindione (de obicei pioglitazonă sau rosiglitazonă; vezi discuția anterioară). Pentru a stabili doza cea mai valoroasă din punct de vedere clinic, pacientul este titrat în timp ce se monitorizează nivelurile de glucoză din sânge și glicozilarea hemoglobinei (HbA1c) ca indice de control general pe termen mai lung.

Nateglinidă (Starlix) este D-fenilalanină, N-[[trans-4-(1-metiletil)ciclohexil]carbonil]-; sau (~)-N-[(trans-4-izopropilciclohexil)carbonil]-D-fenilalanină. În plus față de informațiile date anterior și în Tabelul 20.4, este de remarcat faptul că, deși nateglinida este mult mai puțin puternică în funcție de dozare decât repaglinida și majoritatea sulfonilureilor, acest medicament pare să prezinte o farmacodinamică moleculară unică. Nateglinida închide canalele K+ sensibile la ATP de trei ori mai rapid decât repaglinida și prezintă o rată de depășire de două ori mai rapidă decât cea a gliburidei sau glimepiridei și de cinci ori mai rapid decât a repaglinidei.

Tiazolidindione (glitazone)

Clasa de agenți hipoglicemici de tip tiazolidindionă, care sunt denumite și glitazone, sunt reprezentate pe piața din SUA de rosiglitazonă și pioglitazonă (Fig. 20.16). Porțiunea 2,4-tiazolidindionă (sau tiazolidin-2,4-dionă) este acidă (Fig. 20.17), glitazonele prezentând valori pKa apropiate de 6,5 până la 6,8, iar această caracteristică este crucială pentru activitatea farmacologică la nivel țintă: mimarea acidului de bază natural conjugat încărcat negativ al ligandului carboxilat natural (figurină). 20.18).

La nivel molecular, se crede că glitazonele își exercită în principal acțiunea hipoglicemiantă prin legarea de PPARy. Liganzii endogeni pentru PPAR sunt acizii grași liberi și eicosanoizii (prostaglandine și leucotriene). PPAR-urile sunt nucleare, în care complexul glitazonă-PPARy se leagă cu un receptor retinoid X (RXR). Această interacțiune provoacă, la rândul său, eliberarea proteinei corepresoare de către complexul RXR:HRE (HRE, elemente de răspuns hormonal), iar la recrutarea proteinei coactivatoare, interacțiunea complexului multiproteic rezultat cu ADN-ul promovează transcripția. Mai multe efecte biologice rezultă

din activarea PPARy, dar acţiunea de interes principal aici este sensibilizarea la insulină în ţesuturile cheie, inclusiv ficatul, mușchiul scheletic şi ţesutul adipos.36,37 Inducerea sintezei adiponectinei poate fi o componentă crucială a acestui efect benefic.38,39 Nivelurile de expresie ale subtipurilor PPAR21 şi PPARy sunt în special bogate în ţesut adipos, unde tiazolidindionele pot regla lipaza trigliceridelor adipoase40 şi exercita efecte asupra expresiei mai multor gene sugestive pentru o remodelare semnificativă a ţesutului adipos.37 Permiţând diferenţe de acces la ţesuturi, potenţa efectelor benefice ale acestor compuşi asupra metabolismului carbohidraţilor pentru diabeticii de tip 2 este paralelă cu efectul asupra potenţei PPAR diabeticilor de tip 2. Un corp de dovezi relativ recent indică faptul că funcţia celulelor jB pancreatice este îmbunătăţită ca urmare a tratamentului cronic cu agonişti PPARy.41

Ciglitazona (vezi Fig. 20.16), un compus Takeda, a fost prima moleculă din această serie adusă la teste clinice, din care a fost retrasă din cauza incidenţei crescute a cataractei în rândul pacienţilor înscrişi în studii cronice pe termen lung. Takeda a înlocuit ciglitazona cu pioglitazona, care a primit aprobarea Food and Drug Administration (FDA) (Actos) în 1999. În aceeaşi perioadă, troglitazona a fost dezvoltată de Dai-ichi Sankyo şi a primit aprobarea FDA în ianuarie 1997. Porţiunea de trimetilcromanol din troglitazonă este aceeaşi ca şi din troglitazonă şi din troglitazona sub formă de vitamina E şi troglitazonă. prezintă o activitate antioxidantă semnificativă. Din păcate, incidenţa hepatotoxicităţii a fost substanţial mai mare pentru troglitazonă decât rosiglitazonă sau pioglitazonă, ambele au venit pe piaţa americană în vara lui 1999. Până atunci, demarketingul troglitazonei avea loc deja în întreaga lume, iar FDA a emis o rechemare oficială în anul următor. O bază probabilă pentru hepatotoxicitatea troglitazonei, care implică unul sau mai mulţi metaboliţi reactivi, a fost elucidată recent (vezi discuţia următoare).

Selectivitatea pentru PPARy faţă de PPARa sau PPARS constituie o caracteristică necesară a moleculelor destinate să exploateze terapeutic acest mecanism de obţinere a sensibilizării la insulină (deşi există o justificare pentru activitatea PPARa,

iar aleglitazar — vezi structura Fig. 20.18 — este un agonist dublu PPARy/PPARa aflat în prezent în studii clinice). Studiile extinse de cristalografie cu raze X, de rezonanţă magnetică nucleară (RMN) şi de chimie computaţională au oferit o înţelegere a faptului că inelul tiazolidindionă nu numai că constituie un izoster de anion carboxilat în legarea receptorului, ci şi că o reţea de legături de hidrogen la părţile complementare ale lanţului lateral al Ser-289, His-323, His-323, PPAR şi Tyr-47439. selectivitatea. Mai mult decât atât, studiile RMN sugerează că legarea agonistului selectează între un set de conformaţii interschimbabile ale domeniului de legare a ligandului (LBD) (adică regiunea LBD este mobilă în aporreceptor), oferind o conformaţie care permite recrutarea coactivatorului necesar pentru promovarea transcripţiei, peste conformaţiile care nu permit.42-44. tirozină poziţionată, iar în PPARS buzunarul de legare este prea îngust pentru a găzdui inelul tiazolidindionă sau substituenţii a la fragmentul acid, aşa cum se întâmplă în aleglitazar (structura Fig. 20.18). Relaţiile structură-activitate pentru liganzii PPARy au fost investigate

pe larg,11 şi multe observaţii empirice iniţial pot fi acum uşor explicate pe baza cunoştinţelor structurii de buzunare de legare aşa cum sa discutat anterior.

Rosiglitazona şi pioglitazona sunt formulate ca săruri (maleat şi, respectiv, clorhidrat). Sărurile sunt mult mai solubile în apă decât acizii de bază, ceea ce conferă dizolvarea rapidă a medicamentului la dezintegrarea unei tablete în stomac. Deşi monosubstituţia la C5 a inelului de tiazolidindionă permite stereoizomerii, interconversia este rapidă în condiţii fiziologice, cauzată de aciditatea hidrogenului în această poziţie şi, prin urmare, medicamentele din această clasă sunt vândute ca racemaţi. Pe lângă cele două produse din lista care urmează, agenţii din clasa tiazolidinei în stadiile ulterioare de dezvoltare clinică includ netoglitazona (RWJ 241947, cunoscută şi sub numele de isaglitazone, MCC 555) şi rivoglitazona.45

PRODUSE (VEZI ŞI TABELUL 20.5)

Rosiglitazona este 5-[4-[2-(A-metil-A-(2-piridil) amino)etoxi]benzil]tiazolidin-2,4-dionă şi este disponibilă sub formă de sare maleat în tablete care conţin medicamentul singur (Avandia) sau în combinaţie cu metformină (Avandamet) sau cu glimepiridă (Avandaryl). Fragmentul 2-aminopiridină permite formarea de sare; formulările comercializate conţin sarea 1:1 cu acid maleic, în care azotul piridinic acceptă un proton, formând specia 2-aminopiridiniu.

Deşi rosiglitazona este biotransformată pe scară largă - în esenţă nu apare niciun medicament nemodificat în urină sau fecale - la om, doar ~ 35% din radioactivitatea administrată a fost recuperată în 48 de ore şi a fost necesară mai mult de o săptămână pentru a ajunge la o recuperare de 90%. azotul amino, cu CYP2C8

2,4-tiazolidindionă sau tiazol idin-2,4-dionă

TABELUL 20.5 Glitazone comercializate în Statele Unite

Acid-bazic

a Informații despre produs Avandia (etichetare 20-oct-2008).

^Calculat (Accelrys Software, ACD Labs), după cum a fost raportat prin SciFinder (Chemical Abstracts Service) accesat în primăvara 2009. Apropierea celor două valori pKa face dificilă determinarea experimentală, după cum a observat Giaginis et al.c Determinarea spectroscopică RMN, cu deconvoluție, ar fi necesară, dar astfel de determinări nu au fost descoperite în literatură.

cGiaginis, C., Theocharis, S. și Tsantili-Kakoulidou, A.: J. Chromatogr. B. Analyt. Tehnol. Biomed. Life Sci. 857(2):181-187, 2007.

dCox, PJ, Ryan, DA, Hollis, FJ și colab.: Drug. Metab. Dispos. 28(7):772-780, 2000.

eBaldwin, SJ, Clarke, SE și Chenery, RJ: Br. J. Clin. Pharmacol. 48(3):424-432, 1999.

„Informații despre produs Actos (etichetare 11-dec-2008).

gJaakkola, T., Backman, JT, Neuvonen, M., și colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 61(1):70-78, 2006, și referințele din acesta.

hsa, albumina serică umană.

joacă rolul major în ambele transformări şi o anumită implicare a CYP2C9.21,47 Conjugatul sulfat M10 este metabolitul circulant predominant la 4 ore după administrare. Legarea extraordinar de mare de proteinele plasmatice a acestui metabolit (şi a conjugatului sulfat N-demetilat M4) la om reprezintă timpul lung de rezidenţă al radioactivităţii în organism, în ciuda timpului de înjumătăţire farmacocinetic relativ scurt (4-4,5 ore) al rosiglitazonei în sine.

Pioglitazona este 5-(4-[2-(5-etilpiridin-2-il)etoxi] benzil)tiazolidin-2,4-dionă şi este disponibilă sub formă de tablete care conţin doar sarea clorhidrat (Actos în Statele Unite ale Americii).

State, Glustin în Europa şi Zactos în Mexic), sau în combinaţie cu glimepiridă (Duetact, vezi „Glimepiridă" anterior în acest capitol) sau metformină (Actoplus Met; vezi sub „Metformină" mai târziu în acest capitol).

Pioglitazona este biotransformată pe scară largă48-50 şi se ştie că cel puţin trei metaboliţi sunt activi din punct de vedere farmacologic, deşi doar doi dintre aceştia (M-IV şi M-III, vezi Fig. 20.20) se consideră că contribuie semnificativ la efectele terapeutice51. Metaboliţi cu inel deschis (MX, MA) au fost identificaţi, de asemenea, în microzomii hepatici umani,48 dar, deşi calea care duce la aceştia poate juca un rol în hepatotoxicitatea troglitazonei, pioglitazona pare să nu aibă aceeaşi responsabilitate într-o măsură semnificativă, cel mai probabil pentru că dozele de pioglitazonă sunt suficient de mai mici (de aproximativ 10 ori decât cele necesare cu troglitazonă).

Biguanide

Clasa biguanidelor de agenţi de sensibilizare la insulină include un singur medicament comercializat în Statele Unite, şi anume metformin (Fig. 20.21), dar acest medicament este un medicament de primă linie în

tratamentul diabetului de tip 2, pentru care este prescris intens, singur şi în combinaţii. Fiind introdusă pe piaţă în Franţa în 1979 (deşi nu până în 1995 în Statele Unite), metformina are o istorie lungă de utilizare, în ciuda faptului că mecanismele care stau la baza efectelor sale rămân incerte.52-56 Activarea de către metformin a proteinei kinazei activate de adenozin monofosfat (AMPK) a fost de obicei declarată în ultimii ani drept mecanism molecular; totuşi, ţinta (ţinta) primară (încă nu a fost identificată) trebuie să fie fie în amonte de AMPK, fie să declanşeze mecanisme în aval care oferă feedback stimulator în amonte de AMPK, fie să provoace modificări ale mecanismelor de diafonie (cum ar fi cele care implică substratul receptorului de insulină 1) pentru a îmbunătăţi indirect acţiunea AMPK sau o combinaţie a acestora. O lună de terapie cronică cu metformin creşte nivelurile bazale de protein kinaza C tip zeta (PKQ) în ţesutul muscular al diabeticilor de tip 2, restabilind, la rândul său, manipularea glucozei la o stare mai normală,57,58 şi PKQ

acţionează prin serin-treonin kinaza 11 (STK11/LKB1) pentru a modula, totuşi, activitatea macromoleculară directă a AMPK55; metformin, fie. Unele dovezi sugerează că modificările subtile cauzate de metformină în potenţialul membranei mitocondriale pot produce în mod circuit modificări colaterale benefice în alte căi, inclusiv lanţul de semnalizare PKQ^STK11^AMPK menţionat mai sus; metformina inhibă complexul I (NADH:ubichinona dehidrogenază) al lanţului de transport de electroni.59,60 În orice caz, pe o perioadă de câteva săptămâni, metforminul sporește sensibilitatea diferitelor celule ale organismului la insulină. Recent, multă activitate s-a concentrat pe caracterizarea completă a rolurilor transportorului de cationi organici 1 (OCT1), a cărui funcţionare este în mod clar esenţială pentru acţiunea metforminei.61 Probabil că acest transportor permite medicamentului să-şi atingă ţinta (ţinta) intracelulară, iar variațiile farmacogenomice cu privire la complexul OCT1 care scad sau desființează eficienţa OCT1 este bogată în metformin61. exprimată în acele hepatocite care participă cel mai direct la reglarea nivelului de glucoză.

Biodisponibilitatea metforminei în doze clinice normale variază de la 40% la 60%, ceea ce este destul de mare pentru un medicament atât de puternic ionizat şi hidrofil (log D ~ —6 calculat la pH 7)63; porţiunea biguanidă este extrem de bazică (Fig. 20.22), astfel încât metforminul există aproape exclusiv ca specii moleculare protonate, încărcate pozitiv pe întregul interval de pH fiziologic. S-a demonstrat recent că absorbţia din intestin are loc pe o cale paracelulară, care, în mod surprinzător, s-a dovedit a fi saturabilă;64 baza moleculară exactă pentru această observaţie, dacă este încă cunoscută, nu a fost raportată. Eliminarea renală este, de asemenea, mediată de transportator (secreţie tubulară activă). Eliminarea metforminei absorbite este în esenţă 100% pe cale renală, cu o rată a clearance-ului creatininei de aproximativ 3,5 ori, astfel încât insuficienţa renală împiedică farmacoterapia cu metformină din cauza riscului rezultat de acidoză lactică, care altfel nu apare niciodată cu acest medicament. Alte medicamente din această clasă (fenformină, buformină, structuri Fig. 20.21) au fost abandonate din cauza deceselor legate de acidoza lactică, chiar dacă incidenţa cu fenformină a fost de fapt destul de rară. Are loc o legare mică a metforminei de proteinele plasmatice, dar împărţirea în eritrocite este considerabilă, având un impact semnificativ asupra PK a acestui medicament.

Metforminul este diamida N,N-dimetilimidodicarbonimidică, dar poate fi denumită cu acurateţe şi mult mai simplu 1,1-dimetilbiguanidă. Metforminul este disponibil, ca sare clorhidrat, în tablete cu concentraţii cuprinse între 500 mg şi 1 g (Glucophage, numeroase generice), tablete cu eliberare prelungită (Fortamet, Glumetza) şi o soluţie orală (Riomet); şi în combinaţii cu rosiglitazonă (Avandamet), pioglitazonă (Actoplus Met), glipizidă (Metaglip, generice), gliburidă (Glucovance), repaglinidă (Prandimet) şi, cel mai recent, sitagliptin (Janumet).

Inhibitori de a-glucozidază

Medicamentele care acţionează ca inhibitori ai «-glucozidazei încetinesc descompunerea dizaharidelor (în special zaharozei) şi polizaharidelor derivate din amidon în monozaharide în tractul gastrointestinal (GI), întârziend producţia şi, prin urmare, absorbţia glucozei după consumul meselor. Această abordare a reducerii nivelului maxim de glucoză seric

postprandial este extrem de eficientă, cu avertismentul că aceste medicamente provoacă efecte secundare gastrointestinale foarte incomode la un procent ridicat de pacienţi; din fericire, iniţierea inteligentă a terapiei, cu monitorizare, poate reduce foarte mult impactul acestei răspunderi. Inhibitorii «-glucozidazei comercializati in Statele Unite includ acarboza si miglitol; un inhibitor suplimentar de «-glucozidază, vogliboza, este comercializat în Japonia şi în alte câteva ţări, inclusiv în Brazilia (structuri Fig. 20.23).

Digestia amilozei şi formelor amilopectinei de amidon începe cu reacţii catalizate de o pereche de «-amilaze» înrudite, care sunt enzime endoglucozidaze conţinute în secreţiile pancreatice. Digestia completă necesită, de asemenea, deramificarea amilopectinei şi scindarea ulterioară a diferitelor dizaharide şi oligozaharide mici. Aceste reacţii sunt catalizate de „-glucozidaze, care sunt un set foarte asemănător de enzime care scindează legătura glicozidă dintre anumite fragmente de zahăr; mai precis, hidroliza are loc la oxigenul acetal care uneşte C1 al unui reziduu de glucoză şi fie C4, fie C6 al altei glucoze în legătura «-(1^4) sau «-(1^6) (maltoză sau, respectiv, izomaltoză; vezi Fig. 20.24), dar nu ^-(1^4) legătura glucoză în bio-glucoză (1^4). Legătura jB-(1^4) galactoză-glucoză în lactoză. «-Glucozidazele sunt exoglicozidaze, care scindează reziduurile terminale de glucoză de la capătul nereducător al unei oligozaharide. Patru enzime separate de maltază găsite în membrana luminală a enterocitelor (mai precis, celulele epiteliale de la marginea periei) constituie de fapt aceste activităţi: două asociate cu „sucraza-izomaltaza" (SI)

activitate şi două cu activitate „maltază-glucoamilază" (MGAM).65,66 Activitatea zaharazei reprezintă hidroliza catalitică a legăturii «-(1^2) dintre glucoza C1 şi fructoza C2 din zaharoză.

Acarboza inhibă puternic şi competitiv activitatea MGAM66 şi, mai precis, activitatea glucoamilazei, dar nu şi cea a maltazei.67 Sa demonstrat recent că prima activitate se află în subunitatea C-terminală a enzimei, care se extinde în lumenul intestinal şi de care acarboza se leagă cu afinitate considerabil mai mare decât cea mai mare subunitate N-terminală68. înglobate în membrană, deşi ambele subunităţi sunt active catalitic şi sunt membri strâns înrudiţi ai familiei glicozilhidrolazei 31. Miglitol inhibă puternic activităţile glucoamilazei şi zaharazei, dar nu şi activitatea izomaltazei.69 Vogliboza inhibă activităţile zaharazei şi maltazei70 cu o asemenea potenţă încât dozele eficiente clinic de voglibоză sunt de mai multe ori mai mici decât dozele de migliboză necesare pentru asercarglibоză.

Relaţiile structură-activitate pentru moleculele care inhibă «-glucozidazele au fost revizuite pe larg în 1996 de către Junge şi colab.71; totuşi, interpretările sunt complicate de legarea inhibitorului dependent de substrat şi cinetica de inhibare pentru aceste enzime. Se înţelege acum că aceste complexităţi apar, parţial, ca manifestări ale diafoniei alosterice între situsurile de legare din aceste enzime cu mai multe subunităţi.68,72.

PRODUSE

Acarboza este O-4,6-dideoxi-4-[[(1S,4#,5S,6S)-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il]amino]-«-D-glucopiranozil-(1^4)-O-«-D-glucopiranozil-(1^4)-(1^4). Se

vinde sub formă de comprimate de 25, 50 şi 100 mg (Precose, generice) administrate la prima muşcătură a fiecărei mese, până la tid. Acarboza inhibă puternic activitatea glucoamilazei MGAM «-glucozidazelor şi activitatea zaharazei SI «-glucozidazelor, în timp ce activitatea izomaltazei este cel mult inhibată în concentraţie moderată în lumenul intestinal. dozarea, iar trehalaza şi lactaza nu sunt inhibate semnificativ.73 O anumită inhibare a «-amilazelor pancreatice poate contribui, de asemenea, la efectele clinice.

Pe baza structurii acarbozei, nu ar trebui să fie surprinzător faptul că puţină acarboză intactă ajunge în circulaţia sistemică; în schimb, acarboza este biotransformată pe scară largă prin acţiunea microbilor şi a enzimelor digestive din intestin. Doar aproximativ 35% din radioactivitatea dintr-o doză de acarboză marcată cu 14C administrată pe cale orală bărbaţilor a fost excretată prin urină, apărând ca mai mulţi metaboliţi, dintre care unii sunt produşi de conversie de fază II ai 4-metilpirogalolului (conjugaţi O-metil, O-sulfat sau O-glucuronid)74; fragmentul de metilpirogalol ia naştere din pseudozaharul valienamină terminal. Faptul că aceşti produşi de biotransformare se formează în mare parte în intestin este demonstrat de faptul că aproape 90% dintr-o doză de acarboză administrată intravenos este excretată intactă în urină.

Miglitol este (2R,3R,4R,55)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidintriol sau N-hidroxietil-1-deoxinorimicina. Medicamentul este disponibil sub formă de comprimate de 25, 50 şi 100 mg (Glyset), pentru administrare de 25 până la 100 mg tid, în timpul meselor. Spre deosebire de acarboză, miglitol este foarte absorbit dintr-o doză orală de 25 mg, deşi absorbţia este raportată a fi saturabilă şi, prin urmare, mai puţin completă la doze mai mari. Practic nu are loc biotransformarea sistemică a miglitolului la om; practic 100% din doza administrată oral este excretată intactă în urină.

Analogii amilinei

Amilina este un hormon circulant eliberat împreună cu insulina din celulele pancreatice /3 care funcţionează normal. Această polipeptidă de 37 de aminoacizi (Fig. 20.25) încorporează o punte disulfurică intramoleculară între resturile de cisteină la poziţiile 2 şi 7. Rolurile fiziologice şi biochimice ale amilinei sunt în prezent doar destul de vag înţelese, dar unele dintre acestea sunt discutate aici. Amilina, în exces, provoacă amiloidogeneză. Ramificaţiile acestui fapt, în ceea ce priveşte pierderea celulelor jB în insulele pancreatice sau formarea progresivă a încurcăturii amiloide asociate cu boala Alzheimer, este un domeniu activ de investigaţie. Observaţia, totuşi, că această proprietate nu este împărtăşită de amilina 75-77 de şobolan a fost exploatată în proiectarea pramlintidului, care diferă de amilina umană în doar trei poziţii spre capătul C-terminal, şi anume substituţia în fiecare caz cu prolină (Fig. 20.25).

Pramlintida este produsul de trisubstituţie 25-L-prolină-28-L-prolină-29-L-prolină al amilinei umane. Formularea comercializată (Symlin) este o sare acetat, a cărei compoziţie exactă poate să nu fie cunoscută în domeniul public, deşi sărurile care conţin până la patru molecule de acid acetic per moleculă de pramlintidă ar fi posibile

în virtutea capătului amino liber şi a resturilor Lys1, Arg11 şi His18. Capătul carboxil al pramlintidului, ca şi în amilină, este amidat şi nu există fragmente acide apreciabile în structură; astfel, în soluţie la pH-ul sângelui şi al ţesuturilor pramlintida ar fi prezentă aproape în întregime ca una sau alta dintre cele două specii moleculare semnificative, una având o sarcină +3 (histidin imidazol deprotonat şi neîncărcat) predominând modest peste speciile cu patru protonări (+4).

Utilizările farmacoterapeutice marcate cu Pramlintide sunt (a) ca adjuvant la diabeticii de tip 1 care necesită injecţii cu insulină în timpul mesei şi totuşi nu reuşesc să atingă controlul dorit al glucozei (15 ^g iniţial, titrată la 30 sau 60 ^g după cum este tolerat); şi (b) ca adjuvant la diabeticii de tip 2 care necesită injecţii cu insulină în timpul mesei şi totuşi nu reuşesc să atingă controlul dorit al glucozei (60 pg iniţial, crescut după 3-7 zile la 120 pg dacă este tolerat), cu sau fără tratament continuu cu metformină sau o sulfoniluree. Pramlintida funcţionează ca un amilinomimetic; administrarea sa încetineşte golirea gastrică, suprimă secreţia de glucagon (inhibând la rândul său producţia de glucoză hepatică) şi reduce cantitatea de alimente consumate prin suprimarea apetitului mediată central sau creşterea saţietăţii. La diabetici apare secreţia anormală de glucagon postprandial, exacerbând excursiile hiperglicemice, iar acţiunea de suprimare a glucagonului a pramlintidei serveşte la normalizarea acestui răspuns. Efectele multiple ale pramlintidei (şi prin analogie, amilina endogenă) sunt mediate direct sau indirect, sau de o combinaţie a acestora, înţelegerea mecanicistă a cărei înţelegere rămâne modestă sau chiar slabă în multe aspecte.

Receptorii de amilină constau din receptori de calcitonină de formă scurtă (CT[a]) în complex hetero-oligomeric cu proteine care modifică activitatea receptorului (RAMP1, RAMP2, RAMP3), generând astfel trei subtipuri de complexe de receptor (AMY1(a), AMY2(a) şi AMY3(a), sau pur şi simplu receptorii AMY1, AMY2 şi AMY1, AMY2 şi receptorii AMY1, AMY2 şi CT78-proteine G79-CT78. receptori (GPCR), iar forma scurtă CTr este o variantă de îmbinare lipsită de o inserţie de 16 aminoacizi în prima buclă intracelulară (astfel, este cunoscută şi ca „inserţie negativă"). În comparaţie cu multe alte GPCR, în special cu cele care sunt ţinta agenţilor farmacoterapeutici de investigaţie comercializaţi în prezent sau în stadiu avansat, caracterizarea distribuţiilor anatomice şi a funcţiilor la nivel de ţesut şi de sistem ale receptorilor de amilină rămân, dar uşor abordate în rapoartele din literatura de specialitate.

Efectele pramlintidei la administrarea la pacienţi apar aproape sigur în mare măsură din acţiunile directe mediate de AMY în trunchiul cerebral.80 Receptorii de amilină sunt abundenţi în organele circumventriculare, inclusiv în organul subfornic (unde se ştie că receptorii AMY1(a) sunt exprimaţi în abundenţă relativă), organul vasculosum lateralis terminalis, unde acţiunea AMY3 post-terminală (a MY3) (sau a amilinei secretate de celule jB) nu este exclusă de o BBB difuzială. Receptorii de amilină sunt, de asemenea, exprimaţi în diferite alte zone ale creierului, în special în nucleul accumbens, dar nici amilina, nici pramlintida care circulă în sânge nu sunt susceptibile să exercite vreo acţiune în aceste locaţii protejate de BBB. Acţiunile directe mediate de receptorul de amilină ale pramlintidei

în periferie, dacă există, rămân slab caracterizate.81 În mod surprinzător, totuşi, acţiunile de suprimare a apetitului şi beneficiile pramlintidului şi agoniştilor amilinei în general primesc o atenţie clinică şi ştiinţifică semnificativă.

Pramlintida are un timp de înjumătăţire farmacocinetic relativ scurt de aproximativ 50 de minute. Un produs de conversie, des-Lys1-pramlintide, păstrează activitatea agonistă completă şi prezintă un curs de timp de eliminare similar cu cel al pramlintidei în sine. Amilina este degradată de IDE în trei locuri (aşa cum este indicat în Fig. 20.25); administrarea in vivo a inhibitorilor IDE creşte toxicităţile de aceeaşi natură cu cele asociate cu amilina excesivă endogenă sau exogenă.82 Pramlintida posedă perechi de reziduuri de aminoacizi identice cu cele ale amilinei la fiecare dintre situsurile de clivaj IDE, astfel că această enzimă guvernează probabil ratele de eliminare a pramlintide1 şi pramlintide1.

În ciuda faptului că pramlintida este o polipeptidă relativ mare şi clar nenativă, imunosensibilitatea sistemică nu s-a dovedit a fi o problemă de îngrijorare clinică, chiar şi în cazul farmacoterapiei cu pramlintidă pe termen lung.

Agenţi de modulare a sistemului incretin: mimetici ai incretinei şi inhibitori ai dipeptidil peptidază de tip 4

Au fost identificaţi mai mulţi hormoni polipeptidici care sunt sintetizaţi în celulele intestinelor superioare şi acţionează pentru a modula metabolismul carbohidraţilor. Printre acestea se numără incretinele, termen inventat pentru prima dată de La Barre în 1932.83 „Efectul incretinei" se referă la secreţia de insulină stimulată de glucoza administrată oral, independent de orice creştere a glicemiei. În cele din urmă, au fost identificate două incretine, în 1971 şi, respectiv, 1985: peptida insulinotropă dependentă de glucoză (GIP) şi GLP-1.84 GIP a fost iniţial denumită peptidă inhibitoare gastrică de către descoperitorii săi,85 dar a fost redenumită mai târziu în aşa fel încât să păstreze acronimul şi să reflecte mai bine rolul fiziologic.

Gena care codifică proglucagonul (PG), pe lângă faptul că este exprimată în celulele insulare pancreatice (şi în unii neuroni din hipotalamus şi trunchiul cerebral şi anumite celule gustative ale limbii), este exprimată şi în celulele endocrine ale mucoasei intestinale inferioare. Din PG, celulele L intestinale produc peptidele glicentin, oxintomodulină, peptida intermediară-2 şi GLP-1. PG(72-108) este echivalent cu GLP-1(1-37) şi este derivat din PG prin acţiunea convertazei PC1/3. GLP-1(1-37) este mai scurtat, aparent, de asemenea, de PC1/3, la GLP-1(7-37) sau GLP-1(7-36)amida (Fig. 20.26); cel puţin 80% din „GLP-1" eliberat în fluxul sanguin este cel din urmă. Secreţia are loc la ingerarea alimentelor care conţin lipide sau carbohidraţi.86-88 După eliberarea lor, ambele forme bioactive de GLP-1 au o durată foarte scurtă de viaţă (plasma f2 — 1-2 min): DPP-4 sau DPP-IV scindează rapid două reziduuri de la capătul amino, generând GLP-3711. GLP-1(9-36)amida respectiv.88 Eliberarea de

formele bioactive ale GLP apar în câteva minute de la aportul alimentar, chiar dacă celulele L se găsesc predominant în ileon şi cecum şi dovezi considerabile indică faptul că o anumită combinaţie de semnalizare neuronală sau endocrină mediază acest răspuns. GLP-1 acţionează prin intermediul GPCR specifici în vena portă pentru a declanşa aferente vagale care, mediate de căile neuronale din creier, generează semnale eferente care stimulează eliberarea de insulină pancreatică şi inhibă eliberarea glucagonului. nerv şi neuroni în zone ale creierului, inclusiv hipotalamus şi creier posterior; în celulele insulare ^, legarea agonistului de GLP-1R creşte biosinteza insulinei, precum şi a glucokinazei şi a transportorului de glucoză GLUT2.90

Studiile de structură-activitate indică faptul că porţiunile C-terminale ale peptidelor GLP-1 furnizează o componentă importantă a legării receptorului, în timp ce segmentul N-terminal este necesar pentru activarea receptorului.91 În consecinţă, odată ce DPP-4 elimină dipeptida N-terminală fie din GLP-1(7-37) fie din GLP-1(7-36), activitatea agonistă NH2 se pierde. GLP-1(9-36)NH2 îşi găseşte o anumită utilizare ca instrument farmacologic pentru activitatea sa de antagonist la GLP-1R.

GIP este sintetizat prin acţiunea unui prohormon convertazei pe o proproteină de 153 aminoacizi codificată de o genă specifică în celulele K intestinale, care se găsesc în principal în mucoasa duodenului şi jejunului.84 Spre deosebire de stimularea în mare parte indirectă a eliberării GLP-1, secreţia GIP este declanşată în principal de glucoză, furnizând prezenţa precoce a glucozei. sistem de avertizare pentru pancreas. GIP-ul bioactiv(1-42) este convertit rapid (plasma ~5-7 min) în GIP(3-42) inactiv. La fel ca cei doi hormoni GLP-1, această inactivare este, de asemenea, efectuată prin clivajul catalizat de DPP-4 a unei dipeptide din amino-terminus.92 GIP activează secreţia de insulină prin legarea la GPCR-uri cu şapte segmente transmembranare de pe insulă [3 celule, receptori diferiţi de cei activaţi de GLP-1-7-8-3-NH37-1. Secreţia de insulină stimulată de GIP are loc numai atunci când glicemia este substanţial crescută, iar studiile cu knockout ale receptorilor la şoareci indică faptul că receptorii GIP (GIPR, care sunt prezenţi şi în creier, pituitar, adipocite, tractul digestiv superior, cortexul suprarenal şi os) sunt necesari pentru un răspuns gluconormativ adecvat la hiperglicemie. În special, la diabeticii de tip 2, GIP administrat exogen (iv) nu poate facilita secreţia de insulină stimulată de glucoză, aşa cum o face la pacienţii sănătoşi.

Relativ recent, dovezi directe convingătoare din experimentele cu rozătoare şi in vitro şi unele dovezi indirecte, dar neconcludente din studiile clinice umane privind mimeticele incretinei (vezi discuţia care urmează) şi inhibitorii DPP-4 sugerează că incretinele pot exercita efecte conservatoare, proliferative şi chiar neogenerative asupra masei celulelor ^6 şi a populaţiilor de celule jB, care are potenţialul de scădere – şi, prin urmare, o scădere progresivă, până acum, a fost inevitabil în diabetul de tip 2.90,93 Dacă da, a început o eră cu adevărat nouă în tratamentul acestei tulburări comune şi insidioase, în special atunci când tehnologia permite detectarea fiabilă a stărilor prediabetice susceptibile de tratament profilactic.

Exenatida, la momentul scrierii acestui articol, este în prezent singurul mimetic incretin aprobat (2005) pentru piaţa din SUA (Byetta, Amylin Pharmaceuticals).

Exenatida trebuie să fie administrată parenteral (subcutanat [sc]); injecția se face de obicei în abdomen cu aproximativ o oră înainte de prima și ultima masă a zilei. Exenatida este produsă sintetic de exendin-4, un hormon cu 39 de reziduuri (vezi Fig. 20.26) prezent în veninul monstrului Gila. Acțiunile exenatidei le imită pe cele ale GLP-1; exenatida diferă de GLP-1 în 14 dintre primii 30 de aminoacizi ai săi (lungimea GLP-1(7-36)NH2), deși cel puțin patru dintre aceste substituții pot fi considerate conservatoare. Exenatida nu este, totuși, un substrat DPP-4, în virtutea prezenței unei glicine mai degrabă decât a unei alanine în a doua poziție și, parțial din acest motiv, are un timp de înjumătățire seric mult crescut de 2 până la 3 ore94; unele dintre celelalte modificări ale aminoacizilor fac aproape sigur, de asemenea, exenatida mai puțin sensibilă la endopeptidaza neutră 24.11 (NEP-24.11),95 care este o metalopeptidază de zinc legată de membrană, cunoscută și sub numele de neprilizină și care poate reprezenta până la jumătate din eliminarea GLP-1(7-37) și GLP-1(7-36)NH2(7-36). Deși este aprobat ca terapie adjuvantă (cu metformină, sau cu o sulfoniluree, sau cu metformină + o sulfoniluree, sau cu metformină + o tiazolidindionă), de fapt niciunul dintre aceste alte medicamente nu este necesar pentru ca exenatida să-și producă efectele benefice clinic. Administrarea exenatidei singure în doze farmacologice restabilește eliberarea de insulină în stadiu incipient, pierderea căreia este un semn distinctiv al diabetului de tip 2 și crește robustețea eliberării de insulină din etapa a doua. Injecțiile cu exenatidă înainte de masă (5 sau 10 pg) suprimă, de asemenea, eliberarea de glucagon după masă (dar nu afectează eliberarea normală de glucagon stimulată de hipoglicemie), încetinește golirea gastrică, induc sațietatea și promovează normalitatea absorbției postprandiale de glucoză în timp ce suprimă eliberarea hepatică de glucoză. Mai mult, dependența de glucoză a secreției de insulină stimulată de exenatidă înseamnă că acest medicament nu poate provoca episoade hipoglicemice anormale, deși acest lucru se poate întâmpla, desigur, atunci când medicamentul este adjuvant la o sulfoniluree. Deși există receptori GLP-1 exprimați în creier posterior și hipotalamus care sunt probabil implicați în mediarea efectelor de sațietate induse de exenatide, dovezile sugerează că acțiunea agonistă directă asupra acestor receptori prin exenatida circulantă nu este probabil implicată.96

Liraglutida este GLP-1(1-37) modificat la Lys26: gruparea s-amino este acilată cu o porțiune (N-hexadecanoil)glutam-y-il (Fig. 20.26) care se leagă necovalent, dar avid la albumina serică umană. (De asemenea, Lys34 este înlocuit conservator cu Arg.) Aceste modificări asigură un t% seric foarte extins de ~10 până la 15 ore după administrarea sc (0,6-1,8 mg), permițând dozarea o dată pe zi.

Albiglutida (cunoscută și ca naliglutidă, GSK 716155) este un dimer secvențial al GLP-1(7-36)(Ala8^Gly) legat covalent de albumina serică umană modificată (adică, este o „proteină de fuziune" cu HSA modificată). Această moleculă se află în prezent în studiile clinice de fază III. Deși albiglutida, dacă este comercializată (Syncria, GlaxoSmithKline), va fi administrată, ca și exenatida, prin injecție, timpul de înjumătățire și durata de 6 până la 7 zile100 ar permite administrarea săptămânală.

Taspoglutida (R1583, Roche) este GLP-1 modificat la resturile 8 și 35 (vezi Fig. 20.26) cu a-metilalanină în

locul Ala și, respectiv, Gly. Aceste modificări întârzie foarte mult degradarea de către DPP-IV și, respectiv, endopeptidaza neutră 24.11 (vezi discuția anterioară pentru exenatidă). Studiile de fază III, care au început în 2008, sunt efectuate cu un preparat pe bază de zinc, prelungind durata într-un mod similar cu preparatele de insulină care conțin zinc, astfel încât să fie posibile injecții o dată pe săptămână de 20 până la 30 mg.

Pe lângă lista de produse menționată mai sus, sunt create și dezvoltate o serie de alte mimetice incretine. A fost concepută o versiune cu acțiune lungă a exenatidei („exenatidă LAR") constând din microsfere dintr-o matrice polimerică poli(lactidă-coglicolidă), din care exenatida este eliberată lent de la locul de injectare prin difuzie și eroziune. Răspunsuri mediate de GLP-1 la șoareci timp de cel puțin 15 săptămâni după tratament102; Alte abordări de terapie genică pentru livrarea GLP-1 în sine sunt, de asemenea, explorate. Boc5,103 un acid ciclobutandicarboxilic (CAS Reg. Nr. 917569-14-3, structură încă nedezvăluită), este raportat a fi un agonist nonpeptidic GLP-1 care exercită efecte incretinice la șoarecii C57BL/6J și db/db. Varietatea dezvoltărilor descrise mai sus oferă o anumită senzație a nivelului actual de interes pentru mimeticele incretinei în rândul cercetătorilor și clinicienilor, interesul, fără îndoială, bazat pe puterea percepută a promisiunii. Meritele relative ale agoniștilor receptorilor de incretină în comparație cu abordarea indirectă de îmbunătățire a incretinei obținută cu inhibitori ai DPP-IV (discutați în continuare) sau ai endopeptidazei neutre 24.11 rămân în mare măsură de discerne, ceea ce se va întâmpla probabil în următorul deceniu sau cam așa ceva.

DPP-4 sau DPP-IV este o serin protează care leagă și hidrolizează selectiv substraturile care încorporează alanină (ca în GLP(7-36)NH2, vezi discuția anterioară și Fig. 20.26) sau prolină (ca în neuropeptida Y și peptida YY) în a doua poziția. Deoarece există multe serin proteaze, selectivitatea excelentă este o caracteristică esențială de proiectare necesară pentru a conferi utilitate farmacoterapeutică.104 În special, reducerea la minimum a inhibării enzimelor strâns înrudite DPP-2, proteina de activare a fibroblastelor (FAP), DPP-7 (cunoscută și sub denumirea de prolină peptidază de celule repaus, QPP), DPP-8 și serină s-au dovedit a fi cruciale. proteazele sunt printre puținele peptidaze care se pot scinda la prolină și fac acest lucru pe partea carboxil. DPP-4 umană este o glicoproteină transmembranară cu 766 de aminoacizi și un membru al clanului peptidazei SC și, mai precis, un membru al familiei S9, subfamilia S9B. Clanul SC serin proteaze includ o triadă catalitică în ordinea specifică Ser, Asp, His - diferită de serin proteazele clasice, cum ar fi tripsina (clasa SA: His, Asp, Ser) sau subtilizină (clasa SB: Asp, His, Ser).

DPP-4 a fost identificat pentru prima dată în 1967, iar inhibitorii timpurii au fost creați prin modificări relativ simple ale structurilor bazate pe prolină. După realizarea ulterioară că această enzimă ar putea fi probabil o țintă farmacoterapeutică importantă, screening-ul bibliotecii de compuși a oferit inhibitorilor o varietate de noi structuri de bază, inclusiv compusul principal din care a fost creat sitagliptin (Fig. 20.27). În timp util, a fost generat un număr semnificativ de structuri cristaline cu raze X, pentru complexele în care buzunarul

catalitic este ocupat cu diverşi inhibitori, primele două rapoarte având loc în 2003.107,108 Acest corp de informaţii structurale a crescut foarte repede pentru a fi suficient pentru a permite proiectarea de novo a medicamentului bazat pe structură; o imagine de ansamblu excelentă este oferită de Kuhn şi colab.109 Situl catalitic al DPP-4 este extracelular şi include o pliu a/^-hidrolază care conţine triada catalitică Ser630-Asp708-His740 şi un domeniu ^8-elice cu opt palete108 care participă la legarea diverşilor inhibitori ai pocketului109 cunoscuţi. proteina, care găzduieşte prolina (sau, mai puţin favorabil, alanina, aşa cum se găseşte în peptidele GLP-1 şi în GIP), este înconjurată de reziduurile în mare parte hidrofobe Tyr631, Val656, Trp662, Tyr666 şi Val711, iar printre structurile cu raze X raportate ale acestui complex de enzime se modifică foarte puţin structura structurală a complexelor enzimatice: inhibitori foarte disparate.

Descoperirea sitagliptinului la Merck a precedat disponibilitatea structurilor cu raze X şi a fost realizată prin abordări mai clasice (deşi foarte rafinate) de screening şi de optimizare a lead-ului. Thornberry şi Weber106 oferă o descriere informativă a acestui proces. Deşi iniţial a început cu dezvoltarea preclinică a compuşilor autorizaţi, a fost de asemenea efectuată o examinare extinsă a unei colecţii foarte mari de compuşi c. 2001, din care efort aceşti autori raportează că au fost culese relativ puţine rezultate – şi doar trei piste potrivite. Sitagliptinul a fost creat în cele din urmă (Fig. 20.27) dintr-unul dintre aceste derivaţii, care era un derivat de [3-aminoacizi şi, prin urmare, spre deosebire de compuşii pe bază de a-aminoacizi divulgaţi înainte de această descoperire. Compuşii sub licenţă au fost abandonaţi aproximativ în acelaşi timp din cauza toxicităţilor care s-au dovedit a fi urmăribile la inhibarea DPP-8 sau DPP-9; existenţa acestor enzime, precum şi a QPP (vezi discuţia anterioară), au fost raportate pentru prima dată în aceeaşi perioadă de timp. Unele caracteristici ale câtorva dintre compuşii „staţii de drum" creaţi în timpul procesului de optimizare a conducerii care a condus la sitagliptin oferă o idee a procesului, în special schimbările mari ale activităţii la nivel ţintă, caracteristicile biofarmaceutice şi profilul efectelor dăunătoare, care pot rezulta din modificări aparent foarte subtile ale structurii moleculare. Necesitatea de a monitoriza şi optimiza mai multe caracteristici simultan (cum ar fi afinitatea ţintă şi biodisponibilitatea orală) în timpul procesului de creare a unui medicament comercializabil ar trebui, de asemenea, să fie evidentă din această schiţă. Au fost finalizate suficiente studii preclinice pentru sitagliptin până în ianuarie 2002, astfel încât acesta a fost mutat la prima prioritate pentru dezvoltare. (Aprobarea de marketing a fost obţinută de la FDA la sfârşitul anului 2006, reprezentând o cronologie impresionant şi excepţional de comprimată de la identificarea hit-urilor de screening până la marketing.)

O structură cu raze X a DPP-4 cu sitagliptină legată a oferit mai târziu o înţelegere a observaţiilor de structură-afinitate.110 Porţiunea trifluorfenil ocupă buzunarul S1. Substituentul trifluormetil ataşat la inel triazolopirazină - unde are loc o acumulare de densitate electronică - se află în apropierea lanţului lateral încărcat pozitiv al Arg358; forma protonată (cationică) a grupării amino primare formează o legătură de hidrogen cu Tyr662 şi punţi de sare la y-carboxilaţii Glu205 şi Glu206; gruparea triazolpiperazină angajează gruparea fenil a reziduului Phe357.

Alţi inhibitori ai DPP-4 sunt fie pe piaţă în altă parte (vildagliptin în UE, Novartis [Galvus]), fie sunt în curs de revizuire reglementară (alogliptin, Takeda; saxagliptin,

Merck p-aminoacid plumb de la screeningul
DPP-4 IC50 = 1900 nM

DPP-4 IC50 = 0,4 nM

> 100.000 de ori selectivitate faţă de DPP-8, DPP-9
absorbţie orală extrem de slabă

DPP-4 IC50 = 130 nM

biodisponibilitate orală (şobolan) mult îmbunătăţită: F = 44%

sitagliptin

DPP-4 IC50 = 18 nM

>2500 de ori selectivitate faţă de DPP-8, DPP-9

Figura 20.27 • Contur de creare a sitagliptinului. Compusul ^B-aminoacid-plumb (1) a fost descoperit prin screening-ul unei biblioteci mari de compuşi. Compusul 2 s-a legat cu afinitate foarte mare la enzimă, dar nu a fost dotat cu biodisponibilitate orală utilă. Schimbarea substituentului etil labil metabolic din compusul 3 în trifluormetil a dat un compus (4) cu biodisponibilitate acceptabilă, deşi se leagă cu afinitate considerabil mai mică decât molecula 2. Relocarea fluorurilor pe inelul fenil a îmbunătăţit afinitatea de legare, dar un efect secundar cardiovascular a apărut în studiile preclinice de 5 la câini. Adăugarea unui fluor suplimentar a crescut afinitatea şi a eliminat efectul secundar preclinic îngrijorător; molecula 6 a fost comercializată în cele din urmă ca sitagliptin fosfat.

Bristol Myers Squibb [Onglyza]),111 sau sunt cu mult avansaţi în studiile de fază III (linagliptin, Boehringer Ingelheim). Trei dintre acestea (Fig. 20.28) încorporează un fragment de nitril (ciano): vildagliptin şi saxagliptin o 2-cianopirolidină, alogliptin un 2-cianofenil. În fiecare caz, nitrilul angajează enzima în aceeaşi poziţie ca şi legătura scisilă în substraturile peptidice cum ar fi GLP-1 sau GIP. Gruparea nitril este atacată de hidroxilul serinei catalitice (Ser630), formând o specie imidat covalent (Fig. 20.29). Hidroliza acestui imidat are loc lent; astfel, aceşti inhibitori pot fi descrişi ca fiind lent reversibili sau pseudoireversibili.

Fosfatul de sitagliptin este sarea acidului fosforic 1:1 a bazei libere de sitagliptin (adică, (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluormetil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2-fluorofenil), 5-(2-) 20.30 şi este comercializat (Junuvia, 2006) în comprimate de 25, 50 şi 100 mg. Un produs combinat cu metformină (Janumet, 2007) în două concentraţii (50 mg/500 mg şi 50 mg/1000 mg sitagliptin/metformină) este de asemenea disponibil şi sitagliptin poate fi prescris şi cu o tiazolidindionă sau, eventual, o sulfoniluree. Sarea fosfat oferă o solubilitate foarte mare în apă.112

Biodisponibilitatea sitagliptinului administrat oral este de ~87%.113 Medicamentul prezintă proteine plasmatice relativ scăzute.

legarea (—38%), un volum de distribuţie relativ mare (198 L) şi un timp de înjumătăţire prin eliminare de —12 ore. Aproximativ 79% dintr-o doză orală de 100 mg este excretată nemodificat în urină, restul sub formă de metaboliţi la nivel de urme (CYP3A4, contribuţie mai mică a CYP2C8) în urină sau fecale: 87% din radioactivitatea administrată este excretată în urină şi 13% în fecale. Excreţia tubulară activă este raportată că joacă un rol cheie în clearance-ul renal al medicamentului nemodificat şi poate fi mediată cel puţin parţial prin transportorul de anioni organici hOAT-3.

Agenţi de ridicare a glucozei

Pe lângă administrarea de glucoză, fie glucagonul (de origine ADNr), fie diazoxidul reprezintă opţiuni terapeutice pentru farmacoterapia hipoglicemiei. Aplicaţiile sunt limitate şi specializate, aşa cum vom discuta aici.

Glucagonul produs prin tehnologia ADN recombinant este comercializat de Novo Nordisk (clorhidrat de glucagon [recombinant], GlucaGen HypoKit, GlucaGen Diagnostic Kit) şi de Eli Lilly (glucagon [recombinant] Emergency Kit). Detalii privind structura şi chimia acestei peptide cu 29 de aminoacizi sunt disponibile în Capitolul 27. După cum sa discutat mai devreme în acest capitol, glucagonul endogen este produs din proteina PG derivată din genă în celulele a ale insulelor Langerhans din pancreas. Funcţia de bază a acestui hormon este de a renormaliza nivelurile de glucoză din sânge atunci când acestea scad prea mult, prin stimularea producţiei de glicogen.

vildagliptin

Ser610

Ser610

Figura 20.29 • Intermediar imidat legat covalent format cu inhibitori DPP-4 care conţin nitrilo.

porţiune p-aminoacid
(sub formă de amidă)

sitagliptin

Figura 20.30 • Baza nomenclaturii sistemului de inele condensate sitagliptin şi structura explicită a sării de fosfat 1:1.

se depozitează în ficat şi mușchi şi stimulează gluconeogeneza hepatică. Glucagonul provoacă, de asemenea, procese biochimice (cum ar fi oxidarea acizilor graşi) care furnizează precursorii necesari pentru gluconeogeneză. Glucagonul furnizat exogen (adică, injectat) ca răspuns la hipoglicemia de urgenţă acţionează rapid pentru a provoca aceleaşi răspunsuri. Din punct de vedere clinic, glucagonul oferă, de asemenea, o alternativă la antagoniştii colinergici pentru reducerea motilităţii GI şi a activităţii secretoare în timpul procedurilor imagistice radiologice.

Diazoxidul este 7-clor-3-metil-4H-benzo[e][1,2,4] tiadiazin-1,1-dioxid (structura Fig. 20.31) şi este disponibil în prezent în Statele Unite doar ca suspensie orală de 50 mg/mL (Proglycem); Formulările întrerupte au inclus capsule pentru administrare orală şi forme injectabile care, de obicei, au găsit utilizare pentru alte indicaţii decât afecţiunile hipoglicemice. Diazoxidul este o benzensulfonamidă ciclică, deşi acidul liber în soluţie poate exista în trei forme tautomerice, iar tautomerul 4H predomină cel mai probabil într-o proporţie foarte mare.114 Parţial din cauza azotului suplimentar din structura inelului chinazolinei, molecula este oarecum mai acidă (pKa — 8,4,1115 — Kazen benzen)8. 10).

Diazoxidul acţionează ca un agent de deschidere a canalelor de potasiu sensibil la ATP, inhibând astfel secreţia bazală de insulină. Această acţiune poate fi privită ca inversul

acţiunilor secretagogii de insulină ale sulfonilureelor discutate mai devreme în acest capitol; cu toate acestea, diazoxidul este mult mai puţin selectiv pentru SUR1 faţă de tipurile de receptori SUR2A, SUR2B sau SUR2C,117 acţionează asupra canalelor mitocondriale de potasiu sensibile la ATP118 şi exercită diverse efecte extrapancreatice care nu vor fi discutate aici.119 Acţiunea diazoxidului asupra celulelor insulelor insulelor jB poate declanşa eliberarea celulelor insulele jB prin intermediul celulelor insulei insulele jB. Din punct de vedere structural, diazoxidul seamănă foarte mult (Fig. 20.31) cu hidroclorotiazida, un diuretic care inhibă simporterul clorurii de sodiu în tubul contort distal. Diazoxidul nu acţionează ca un diuretic, însă exercită un efect antidiuretic. Descoperirea/crearea/dezvoltarea deschizătorilor de canale de potasiu sensibile la pancreas, sensibile la ATP, continuă să fie un domeniu de investigaţie în curs.121-123.

Diazoxidul se leagă extensiv (>90%) de proteinele serice, ceea ce întârzie foarte mult excreţia renală a acestuia, prin care acest medicament este eliminat aproape exclusiv, cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de aproximativ 28 ± 8 ore. Lipsită de această legare a serului (sau recaptare tubulară activă), hidrofilitatea acestei molecule ar conferi altfel o rată mult mai rapidă de excreţie renală.

Spre deosebire de utilizările clinice acute ale glucagonului, diazoxidul îşi găseşte utilizare în afecţiunile hipoglicemice cronice: adenom sau carcinoame ale celulelor insulare inoperabile, malignităţi extrapancreatice ale celulelor secretoare de insulină sau hiperplazii ale celulelor insulare. La copii, indicaţii suplimentare includ hiperinsulinemia congenitală124 şi sensibilitatea la leucină. Experimental, diazoxidul se numără printre o serie de deschizători de canale de potasiu sensibili la ATP, care sunt studiate pentru a produce intermitent repausul celulelor jB (vezi discuţia despre „oboseala" celulelor jB mai devreme în acest capitol).125

o GONADOTROPINE, HORMON ELIBERATOR DE GONADOTROPINE ŞI AGONISTI ŞI ANTAGONIŢI RECEPTORILOR GNRH

După cum sa discutat în altă parte în această carte (Capitolele 25 şi 27), termenul de gonadotropină cuprinde trei peptide mari

hormoni: hormonul luteinizant (LH), hormonul foliculostimulant (FSH) şi gonadotropina corionică (CG). LH şi FSH sunt produse de hipofiza anterioară, CG de placentă în timpul sarcinii; CG uman este mai frecvent notat ca hCG. În pensule largi suficiente pentru nevoile informaţiilor care urmează, acţiunile majore ale LH şi FSH la femei sunt încapsulate în Figura 25.9 (Capitolul 25). Eliberarea de LH şi FSH de către pituitară este stimulată de hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH, cunoscut şi sub denumirea de hormon de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) sau pur şi simplu, dar mai puţin frecvent, gonadoliberină). GnRH este produs în nucleul arcuat şi zonele preoptice ale hipotalamusului şi, la eliberarea sa, este transportat în hipofizar prin circulaţia portală. Deşi LH şi FSH sunt denumiţi pentru acţiunile lor asupra ovarelor în timpul ciclului estral al femeilor (vezi Capitolul 25, Fig. 25.11), aceşti hormoni reglează în mod similar spermatogeneza la testiculele bărbaţilor (vezi Fig. 25.10). GnRH acţionează în pituitară asupra celulelor

cunoscute sub numele de gonadotrope, legându-se de GPCR-uri cu şapte segmente transmembranare (GnRH-Rs)126 şi activându-le, declanşând astfel căi de semnalizare care implică fosfolipaza C, ducând în cele din urmă o creştere a concentraţiilor de calciu citoplasmatic, care, la rândul lor, determină eliberarea LH27 sau FSH. sau FSH sau ambele, în cantităţi şi momente disparate (aşa cum este descris în Fig. 25.11) cu un singur hormon de eliberare hipotalamic, este posibilă prin variaţii în magnitudinea şi frecvenţa eliberării pulsatile de GnRH, în combinaţie cu reglarea feedback-ului de către estrogenii, progestinele şi androgenii circulanţi. (Pentru mai multe detalii, cititorul este referit la alte surse de informaţii, deoarece aici se doreşte să se concentreze mai degrabă pe chimia medicinală decât pe complexităţile fiziologiei; vezi, de exemplu, Knobil, 128 şi referinţele date în capitolul 25.) O înţelegere relativ aprofundată a acestor căi şi sisteme, dobândită în cel puţin un secol, permite acum, în ciuda complexităţii lor terapeutice noi, exploatarea lor regulată. practica clinică, precum şi direcţiile de descoperire a medicamentelor.

Producţia inadecvată de către hipofiza de gonadotropine provoacă hipogonadism, ale cărui consecinţe includ infertilitatea. Gonadotropinele administrate exogen oferă astfel un mijloc de îmbunătăţire a fertilităţii (vezi capitolul 27). Deficitele funcţionale ale gonadelor diminuează producţia de estrogen, progestin şi testosteron (în funcţie de sex şi stadiul ciclului), care altfel inhibă eliberarea de LH sau FSH din hipofizar şi, de asemenea, de GnRH din hipotalamus (bucle de feedback negativ). Nivelurile de gonadotropină (LH, FSH) cresc, astfel încât în hipotalamus, impactul net asupra eliberării GnRH este relativ complex.

Agonişti ai hormonilor de eliberare a gonadotropinei

La administrarea acută, agoniştii GnRH produc o stimulare iniţială fie a eliberării de LH (numită răspuns „flare"), fie a eliberării de FSH (în acest caz pentru a stimula ovulaţia), dar la administrarea cronică, efectul este de a reduce eliberarea hipofizară de gonadotrofine. La rândul său, în timpul răspunsului iniţial de erupţie apare o creştere a steroidogenezei gonadale (testosteron şi dihidrotestosteron la bărbaţi, estronă şi estradiol la femeile aflate în premenopauză). În urma răspunsului la erupţie, steroidogeneza scade în următoarele 2 până la 4 săptămâni. Exemple de aplicaţii terapeutice (vezi Tabelul 20.6) includ controlul timpului evenimentelor ciclului estrus la femei şi — în medicina veterinară — animale femele pentru a permite inseminarea artificială sau fertilizarea in vitro; suprimarea pubertăţii precoce; inducerea supresiei ovariene şi a unei stări hipoestrogenice la femei când este benefic (de exemplu, menoragie, endometrioză, adenomioză sau fibroame uterine); inducerea stărilor hipogonade în oncologie (în special, cancerul de prostată); şi suprimarea fertilităţii la câinii masculi. Pentru administrarea cronică, injecţiile de depozit de lungă durată permit administrarea lunară sau trimestrială, iar dispozitivele implantabile permit eliberarea până la un an.

Indicatii: A, tratamentul paliativ al cancerului avansat de prostata; B, tratamentul copiilor cu pubertate centrală precoce; C, endometrioza; D, leiomiom uterin (fibroame); E, tratamentul paliativ al cancerului de sân avansat; F, carcinom ovarian; G, parafilie; H, carcinom pancreatic; I, hipergonadism; J, deficit de hormon de creştere; K, asistenţă pentru fertilizare in vitro; M, reproducere asistată (suprimarea supratensiunii LH pentru controlul sincronizarii); N, pentru a produce subţierea prechirurgicală a endometrului.

3Sennello, LT, Finley, RA, Chu, SY, şi colab.: J. Pharm. Sci. 75(2):158-160, 1986. Informaţii despre produs hEligard (etichetare 8-Nov-2007).

Informaţii despre produs cVantas (etichetare 8-Nov-2004).

^ Informaţii despre produs Trelstar (etichetare 29-Iun-2001).

Informaţii despre produs eZolodex (etichetare pe 27 iulie 1998) sau site-ul Web Facts and Comparisons, accesat în aprilie 2009. Informaţii despre produs fSynarel (etichetare pe 12 aprilie 2006).

bid, bis in die (de două ori pe zi); im, intramuscular; iv, intravenos; NA, nu este disponibil; sc, subcutanat.

Figura 20.32 • Secvenţe primare şi substructuri selectate pentru GnRH umană endogenă şi agonişti GnRH comercializaţi.

Acetatul de nafarelină este formulat pentru administrare intranazală, singura formulare neparenterală dintre agoniştii GnRH disponibili în prezent. Acetatul de deslorelină se găseşte în prezent numai în medicina veterinară, cum ar fi pentru stimularea ovulaţiei la iepe (efect de flare de administrare acută) sau pentru a ajuta la stabilizarea şi menţinerea sarcinilor cu risc crescut la animale, deşi studiile clinice la oameni pentru anumite cancere de sân, pubertate precoce şi hiperplazie suprarenală congenitală sunt în desfăşurare sau finalizate.

Agoniştii GnRH comercializaţi sunt toţi analogi structurali apropiaţi ai GnRH însuşi (Fig. 20.32). Aceştia sunt adesea numiţi „superagonişti" deoarece au o potenţă crescută şi o durată de acţiune crescută faţă de agonistul endogen (GnRH), care este scindat rapid în hipofizar de către endopeptidaze (24.11 şi 24.15)129 şi are un timp de înjumătăţire foarte scurt (2-4 minute) în circulaţia sistemică. Potenţele agoniste raportate în raport cu GnRH pentru unele dintre aceste molecule sunt leuprolida (de 15 ori), buserelina (de 20 de ori), deslorelină (de 144 de ori) şi histrelină (de 210 de ori).130 Toţi agoniştii sintetici comercializaţi încorporează, ca şi GnRH, acidul piro-glutamic, care are terminalul amino-terminal sub grupul amino-terminal al acidului amino-terminal. ciclocondensarea cu

fragmentul y-carboxil al aceluiaşi rest glutamat, formând un inel cu cinci membri care conţine amidă - adică un fragment lactam (mai precis, acesta constituie un rest de acid 5-oxopirolidin-2-carboxilic). Următorii patru aminoacizi (poziţiile 2-5) sunt, de asemenea, aceiaşi în toate. Poziţia 6 este punctul principal al variaţiei structurale între aceşti agonişti analogi GnRH; substituţia este în mod consecvent cu un aminoacid D pentru a conferi rezistenţă la peptidază (vezi discuţia care urmează). Leuprolida (leuprorelină), buserelina, histrelina şi deslorelina sunt mai degrabă nonapeptide decât decapeptide: le lipseşte glicina C-terminală amidată, în schimb se termină la Pro9, care este amidată cu etilamină, formând astfel un capăt N-etilprolinamidă. Acest fragment N-etil terminal poate fi privit ca un substitut abreviat pentru fragmentul glicinamid terminal al GnRH. Goserelina se termină într-o porţiune aminocarbonilhidrazidă neobişnuită (dintre substanţele medicinale), în timp ce nafarelina şi triptorelina menţin aceeaşi structură la capătul C-terminal ca GnRH. goserelinul N-terminal poate fi văzut ca o substituţie bioizosterică: este identică cu cea a hormonului natural, cu excepţia faptului că un — NH— este înlocuit cu metilenul (—CH2 —) glicinei terminale. Toţi agoniştii comercializaţi includ restul Arg8 puternic bazic, astfel încât, fără grupări acide apreciabil în altă parte a structurii pentru a furniza un contraion intern, o formă de sare este obligatorie; acetatul este contraionul pentru majoritatea. Triptorelinul este comercializat în Statele Unite ca sarea sa pamoat (vezi Fig. 20.32), care asigură o durată lungă de acţiune în virtutea creării unui depozit la injectarea intramusculară.

Procesele de eliminare şi destinul acestor peptide nu sunt pe deplin caracterizate. Pentru leuprolidă, informaţiile disponibile sugerează că eliminarea se face în principal prin clivaj catalizat de peptidază şi excreţia urinară ulterioară a fragmentelor de peptide.131 La bărbaţii sănătoşi, o pentapeptidă este metabolitul proeminent şi formarea este relativ rapidă, cu nivelurile acestui metabolit atingând vârful între 2 şi

oră după doză. După administrarea formulării de suspensie depozit de 3,75 mg, mai puţin de 5% dintr-o doză administrată a fost recuperată sub formă de leuprolidă şi metabolit pentapeptidic. O astfel de fragmentare extinsă nu are loc cu toţi aceşti compuşi analogi; cu toate acestea, mai mult de 40% dintr-o doză intravenoasă de triptorelină, de exemplu, este recuperată intactă în urină.132 Deşi eliminarea totală a histrelinei nu a fost studiată după inserarea implanturilor de 50 mg, biotransformarea în microzomii hepatici umani a arătat prezenţa unui singur metabolit proeminent rezultat din determinarea N-detilamidei13. Fragmentele de histrelină generate de peptidază sunt de asemenea probabile, dar molecula este proiectată să fie rezistentă la hidroliză de către endopeptidazele 24.11 şi 24.15. Nafarelina este larg biotransformată. După administrarea subcutanată de (14C)nafarelină la bărbaţi, au apărut cel puţin şase metaboliţi în urină, reprezentând în mod colectiv aproximativ jumătate din doză, cu ~ 3% din doză apărând în urină ca nafarelină nemodificată. Hexapeptida Tyr5-Gly10(NH2) a fost cel mai proeminent metabolit.134 Metaboliţii colectiv persistă în ser mult mai mult decât medicamentul de bază.

Antagonişti ai hormonilor de eliberare a gonadotropinei

Într-o oarecare măsură, utilizările clinice ale antagoniştilor GnRH (Tabelul 20.7) sunt paralele cu cele ale agoniştilor discutaţi anterior; totuşi, antagoniştii nu generează, desigur, răspunsul de erupţie.135 În schimb, receptorii GnRH din celulele gonadotrope ale hipofizarului sunt blocaţi, astfel încât producţia hipofizară de FSH şi LH este redusă sau abolită. Acest răspuns apare rapid, spre deosebire de desensibilizarea care se dezvoltă pe parcursul mai multor săptămâni când agoniştii GnRH sunt utilizaţi pentru supresia gonadotropinei. Revenirea la o stare de pretratament are loc, de asemenea, relativ rapid, în decurs de 2 zile de la oprirea dozelor mai mici de antagonişti ai GnRH (cu excepţia, desigur, cu injecţiile de depozit).

Antagoniştii GnRH comercializaţi (Fig. 20.33) au fost concepuţi pe baza structurii GnRH,136 dar conţin mult mai multe modificări în comparaţie cu agonişti, inclusiv mai mulţi d aminoacizi şi numeroase lanţuri laterale nenaturale sau derivatizate (structura completă a ganirelixului, Fig. 20.34, oferă o ilustrare exemplificativă). His2 a fost identificat devreme ca fiind important pentru activarea receptorului137, iar acest reziduu este re-

Indicatii: A, reproducere asistata (suprimarea supratensiunii LH pentru controlul sincronizarii); B, în oncologie, pentru a reduce cantitatea de testosteron produsă la pacienţii cu cancer de prostată simptomatic avansat pentru care nu sunt disponibile alte opţiuni de tratament; se spune că depăşeşte nevoia de coprescriere anti-androgenă; C, cancere de prostată sensibile la hormoni; D, cancere de sân hormono-sensibile (la femeile aflate în premenopauză/perimenopauză); E, anumite afecţiuni ginecologice benigne (endometrioză, fibroame uterine şi subţierea endometrului). Informaţii despre produs aCetrotide (etichetare FDA aprobată 4-apr-2008).

**Informaţii despre produs Ganirelix Acetate (Organon) (30-iunie-2008 etichetare FDA). Informaţii despre produs cDegarelix Acetate (Ferring) (24-Dec-2008 etichetare FDA).*

dWong, SL, Lau, DT, Baughman, SA, et al.: J. Clin. Pharmacol. 44(5):495-502, 2004.

iv, intravenos; im, intramuscular; NA, nu este disponibil; sc, subcutanat.

Figura 20.33 • Secvenţe primare şi substructuri selectate pentru antagoniştii GnRH comercializaţi.

plasate în antagonişti cu fragmente structurale care angajează receptorul dar nu permit activarea receptorului. Informaţii suplimentare privind structura-activitatea au venit din studiile peptidelor ciclice,138,139 care, împreună cu informaţiile din modelarea structurii proteinei (vezi discuţia care urmează), au indicat un buzunar de legare relativ mare format în mănunchiul elicelor transmembranare I la VII ale GnRH-R. (Deşi există gene care corespund subtipurilor GnRH-R1 şi GnRH-R2, acesta din urmă este aparent

nu este exprimat la om.) Abarelix încorporează coloana vertebrală A-metilarea la Tyr5. Toate sunt decapeptide ca GnRH în sine, dar spre deosebire de GnRH, încorporează alaninamida mai degrabă decât glicinamida la capătul C-terminal. În loc să aibă un piro-Glu la capătul N-terminal ca în hormonul nativ, toate sunt în schimb A-acetilate. Fiecare are cel puţin un aminoacid puternic bazic în secvenţa sa, la restul 8, astfel că aceste peptide sunt formulate ca săruri. Contraionul este acetat în toate cazurile. Ganirelix este un diacetat, având o bază suplimentară

reziduu - o lizină derivatizată - în poziţia 6; sarea diacetat conferă medicamentului o solubilitate excelentă în apă pentru prepararea unei soluţii apoase (0,5 mg/mL, pH 5,0) pentru administrare parenterală (injectare sc); stabilitatea soluţiei la pH 5,0 este astfel încât ganirelix poate fi comercializat ca o soluţie sterilă mai degrabă decât o pulbere care necesită reconstituire.

O privire de ansamblu asupra aspectelor cheie de structură-activitate pentru antagoniştii peptidici GnRH a fost oferită într-o pereche de lucrări de către Rivier şi colab.140,141 Deşi determinanţii structurali ai afinităţii şi eficacităţii GnRH-R sunt acum destul de bine înţeleşi, bazele structurale pentru modificări ale duratei de acţiune rămân mult mai puţin aşa. Modificările în structura peptidei modifică caracteristicile de solubilitate, rezistenţa la enzimele degradante şi legarea proteinelor plasmatice şi tisulare, toate acestea afectând durata şi niciuna dintre acestea nu poate fi prezisă uşor şi sigur în prezent. Necesitatea administrării parenterale, în special pentru aplicaţiile cronice, reprezintă o responsabilitate pentru toţi antagoniştii GnRH comercializaţi. De asemenea, există o incidenţă modestă, dar semnificativă a reacţiilor severe de hipersensibilitate generalizată; această problemă cu produsul Plenaxis de acetat de abarelix a jucat, fără îndoială, un rol în decizia Praecis Pharmaceuticals de a întrerupe voluntar vânzările în 2005, deşi componente ale formulării, altele decât medicamentul, ar fi putut reprezenta multe dintre aceste reacţii. (Au fost raportate, totuşi, relaţii definite structură-activitate pentru stimularea eliberării histaminei din mastocite de către peptidele din această clasă - în special pentru variaţia la poziţia 8.142) În orice caz, antagonişti GnRH nonpeptidici biodisponibili oral au fost căutaţi şi mai mulţi compuşi au avansat prin studiile de fază II. Evoluţiile din acest domeniu au fost analizate în detaliu de Betz şi colab. la mijlocul anului 2008143; cititorul interesat este încurajat în special să studieze această recenzie, deoarece autorii oferă o expunere extrem de instructivă a determinanţilor structurali pentru acţiunile agoniste şi antagoniste la GnRH-R şi pentru selectivitatea receptorilor printre liganzii GPCR în general, pe baza imaginii care a apărut dintr-o colecţie mare de rapoarte elegante. Această revizuire oferă, de asemenea, lecţii importante în ceea ce priveşte farmacodinamia moleculară - în special,

semnificațiile cineticii de legare a ligandului în ceea ce privește variațiile de eficacitate și afinitate și originile antagonismului insurmontabil versus depășibil. Până în prezent, nicio structură cristalină nu a devenit disponibilă nici pentru GnRH-R neligandut, fie legat de ligand, dar munca agregată în acest domeniu evidențiază puterea modelării avansate a proteinelor în combinație cu analiza efectelor mutagenezei direcționate asupra legăturii și acțiunii liganzilor din diferite.

1 Tulburări legate de hormoni: terapii nesteroidiene 701 clase structurale. Este evidentă, de asemenea, marea valoare a eforturilor care necesită timp și resurse pentru a descoperi/crea o astfel de varietate de liganzi și a realiza experimente biologice concepute și executate cu talent cu aceștia.

Destinele biologice ale antagoniștilor peptidici GnRH sunt parțial caracterizate. Eliminarea Cetrorelixului are loc pe cale renală și biliară.144-146 În urma unei doze sc de 10 mg administrată bărbaților și femeilor, doar cetrorelixul nemodificat a fost detectat în urină, în timp ce fragmentele scurtate în lanț produse prin acțiunile peptidazelor s-au găsit în bilă, cu fragment (1-4) predominant și în fragmente (1-4) prezente și semnificative (1-4-1-9), prezente (1-4-1-9) și semnificative (1-4-1-9). cantități. Dependența de doză a eliminării arată în mod clar că aceste căi de eliminare sunt saturabile și, în afară de hidroliza peptidelor, nu au loc alte biotransformări de fază I, nici transformări de fază II, în mod semnificativ pentru cetrorelix. Pentru ganirelix, eliminarea cumulativă în decurs de 288 de ore pentru o singură doză de 1 mg (iv) a dus la recuperarea a 75% din doză în fecale și 22% în urină.147,148 Orice excreție în urină a fost raportată a fi completă în primele 24 de ore, în timp ce eliminarea fecală nu s-a apropiat aproape de finalizare după doza200. Sa constatat că eliminarea este proporțională cu doza în intervalul de la 0,125 la 0,5 mg. Peptidele fragmentare (1-4 și 1-6) au fost componentele majore ale radioactivității fecale, în timp ce nu a fost detectat niciun medicament nemodificat în fecale. După injectarea depozitului, degarelix este supus hidrolizei peptidice în principal în sistemul hepatobiliar, după care majoritatea produșilor de clivaj sunt excretați în bilă.149

O OBSERVAȚII FINALE

Progresele rapide în endocrinologie pe multe fronturi științifice (și, în mod similar, în ceea ce privește sistemele autocrine, paracrine și juxtacrine) au condus la identificarea a numeroase noi ținte moleculare potențiale pentru intervenția terapeutică într-o gamă largă de boli. Printre noile medicamente care au fost create ca urmare, inhibitorii de enzime sau liganzii pentru GPCR sunt reprezentați în mod proeminent și, fără îndoială, vor continua să fie; totuși, așa cum sa sugerat în câteva cazuri în acest capitol, ar trebui să anticipăm că o parte din ce în ce mai mare a agenților terapeutici emergenti va fi de natură mai puțin tradițională. În consecință, obținerea unei înțelegeri solide a atributelor la nivel molecular care stau la baza acțiunilor și limitărilor medicamentelor va fi de o importanță din ce în ce mai mare pentru clinicienii care caută cele mai bune alegeri pentru pacienții lor.

Medicamentele din clasa sulfonilureei hipoglicemiante au structura moleculară generală prezentată în dreapta. Potenţa acestor molecule ca agenţi hipoglicemici orali este paralelă într-o foarte mare măsură cu afinitatea cu care se leagă de canalele de potasiu sensibile la ATP, aşa cum sa discutat într-o secţiune incipientă a acestui capitol. Folosind informaţiile din Tabelul 20.3 şi structurile prezentate în Figurile 20.4 şi 20.5, completaţi următorul tabel, listând medicamentele de sus în jos în funcţie de intervalul de doză zilnică, cu cele mai puţin puternice în partea de sus. De exemplu, a fost completat un rând pentru gliclazidă, care nu este inclus în Tabelul 20.3.

Sulfonilureele sunt acizi slabi şi toate medicamentele din această clasă sunt slab solubile în apă, deşi unele mai mult decât altele. O strategie posibilă pentru creşterea ratei de dizolvare pentru o sulfoniluree care urmează să fie formulată într-o formă de dozare solidă orală ar fi să se facă o sare, care ar fi de aşteptat să aibă o solubilitate în apă considerabil mai mare (deşi niciuna dintre sulfonilureele comercializate nu este formulată în prezent ca sărurile lor). Desenaţi, în mod explicit, structura sării de potasiu a glipizidei.

(a) Desenaţi structura N7-(trans-4-hidroxiciclo-

hexil)W3-[p-(1-hidroxietil)fenil-sulfonil]uree.

Structura dumneavoastră, dacă este desenată corect, reprezintă aceea a unui metabolit al cărui medicament hipoglicemiant este discutat în acest capitol?

Câţi paşi biotransformatori sunt necesari pentru a produce acest metabolit din medicamentul părinte pe care (sperăm) l-aţi numit în partea b?

Ce enzime sunt necesare pentru a cataliza biotransformările care pot produce acest metabolit din medicamentul său părinte?

V-aţi aştepta ca acest metabolit să fie unul proeminent sau unul minor pentru acest medicament şi de ce?

Glipizida suferă o pereche de biotransformări care nu au fost discutate în acest capitol (o cale de biotransformare mai puţin proeminentă decât cele menţionate). O moleculă de glipizidă este acţionată de o amidază hepatică şi unul dintre cei doi produşi astfel obţinuţi este apoi N-acetilat, o reacţie catalizată de o N-acetiltransferază.

Desenaţi structura produsului acestor două etape de biotransformare, precum şi structura celuilalt produs (un acid carboxilic) produs în prima etapă.

V-aţi aştepta ca metabolitul N-acetilat să (1) să aibă activitate farmacologică semnificativă la nivel molecular de aceeaşi natură cu cea a glipizidei sau (2) să exercite activitate hipoglicemiantă de importanţă clinică după administrarea orală? În fiecare caz, furnizaţi o justificare pentru răspunsul dvs.

În fiecare dintre următoarele spaţii libere, enumeraţi un medicament discutat în acest capitol care acţionează la nivel molecular într-un mod care îndeplineşte descrierea dată.

un inhibitor enzimatic

un ligand pentru un complex proteic care activează transcripţia genelor

un inhibitor al deschiderii canalelor ionice

un agonist pentru un receptor cuplat cu proteina G

Diazoxidul creşte tendinţa de deschidere a canalelor de potasiu sensibile la ATP din [celulele cu 3 insule ale pancreasului, în timp ce gliburida exercită în esenţă efectul opus. Cu toate acestea, diazoxidul este studiat clinic ca un ajutor prospectiv în tratamentul diabetului de tip 2, iar activitatea semnificativă de descoperire a medicamentelor se concentrează în prezent pe găsirea de molecule care exercită aceeaşi acţiune ca şi diazoxidul, dar cu o mai mare selectivitate a ţintei, pentru acelaşi scop terapeutic. Care este baza acestor eforturi?

De ce, pe baza naturii sale moleculare şi a proprietăţilor fizico-chimice, exenatida trebuie administrată numai pe cale parenterală?

În structura ganirelixului (Fig. 20.34), câte resturi de aminoacizi provin din setul de 20 de aminoacizi abundenţi în proteine (inclusiv stereochimia)? Enumeraţi-le.

REFERINȚE

Arenillas, JF, Moro, MA şi Dăvalos, A.: Stroke 38:2196-2203, 2007.

Blaha, MJ, Bansal, S., Rouf, R., et al.: Mayo Clin. Proc. 83(8): 932-943, 2008.

Remedi, MS şi Nichols, CG: PLoS Med. 5(10):e206, 2008.

Winkler, M., Stephan, D., Bieger, S., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 322(2):701-708, 2007.

Babenko, AP, Aguilar-Bryan, L. şi Bryan, J: Annu. Rev. Physiol. 60:667-687, 1998.

Tusnădy, GE, Bakos E., Văradi A., et al.: FEBS Lett. 402(1):1-3, 1997.

Roane, DS, şi Bounds, JK: Nutr. Neurosci. 2(4):209-225, 1999.

Takanaga, H., Murakami, H., Koyabu, N., şi colab.: J. Pharmacy Pharmacol. 50:1027-1033, 1998.

Vila-Carriles, WH, Zhao, G. şi Bryan, J.: FASEB. J. 21(1): 18-25, 2007.

Grell, W., Hurnaus, R., Griss, G., şi colab.: J. Med. Chim. 41(26): 5219-5246, 1998.

Sleevi, M.: Insulină şi agenţi hipoglicemici: În Abraham, DJ (ed.). Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, ed. a 6-a, voi. 4: Autocoizi, diagnostice şi medicamente din noua biologie. New York, John Wiley, 2003, p. 24-31.

Mandic, Z. şi Gabelica, V: J. Pharm. Biomed. Anal. 41(3): 866-871, 2006.

Ashfield R., Gribble, FM, Ashcroft SJ, şi colab.: Diabetes 8(6):1341-1347, 1999.

Geng, X., Li, L., Bottino, R., şi colab.: Am. J. Physiol. 293(1 pct. 1): E293-E301, 2007.

Scarsi, M., Podvinec, M., and Roth, A.: Mol. Pharmacol. 71(2): 398-406, 2007.

Shigeto, M., Katsura, M., Matsuda, M., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 322(1):1-7, 2007.

Kalliokoski, A., Neuvonen, M., Neuvonen, P., şi colab.: J. Clin. Pharmacol. 48(3):311-321, 2008.

Zhang, W., He, YJ, Han, CT, şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 62(5):567-572, 2006.

Ravindran, S., Zharikova, OL, Hill, RA, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 72(12):1730-1737, 2006. Vezi, de asemenea, referinţele din acestea.

Zharikova, OL, Ravindran, S. şi Nanovskaya, TN: Biochem. Pharmacol. 73:2012-2019, 2007. A se vedea, de asemenea, referinţele din acesta.

Kirchheiner, J., Roots, I., Goldammer, M., şi colab.: Clin. Farmacokineta. 44(12):1209-1225, 2005. Vezi, de asemenea, referinţele din acestea.

Zhang, Y., Si, D., Chen, X., şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 64(1):67-74, 2007.

Xu, H., Williams, KM, Liauw, WS şi colab.: Br. J. Pharmacol. 153(7):1579-1586, 2008.

van Heiningen, PN, Hatorp, V., Kramer Nielsen, K., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 55(7):521-525, 1999.

Tornio, A., Niemi, M., Neuvonen, M., şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 84(3):403-411, 1998.

Bidstrup, TB, Bjornsdottir, I., Sidelmann, UG, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 56(3):305-314, 2003.

Niemi, M., Backman, JT, Kajosaari, LI, şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 77(6):468-478, 2005.

Niemi, M., Kajosaari, L., Neuvonen, M., şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 57(4):441-447, 2004.

Takesada, H., Matsuda, K., Ohtake, R., şi colab.: Bioorg. Med. Chim. 4(10):1771-1781, 1996.

Weaver, ML, Orwig, BA, Rodriguez, LC, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 29:415-421, 2001.

Sabia, H., Sunkara, G., Ligueros-Saylan, M., şi colab.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 60(6):407-412, 2004.

Hanai, T., Miyazaki, R., Kamijima, E., et al.: Internet Electro. J. Mol. Des. 2(10):702-711, 2003.

Balant, L.: Clin. Farmacokineta. 6(3):215-241, 1981.

Taylor, JA: Clin. Pharmacol. Acolo. 13(5)(Pt. 1):710-718, 1972.

Hu, S., Boettcher, BR şi Dunning, BE: Diabetologia 46 Suppl 1:M37-M43, 2003.

Yki-Jărvinen, H.: N. Engl. J. Med. 351(11):1106-1118, 2004.

Kolak, M., Hannele, Y.-J., Katja K., şi colab.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 92:720-724, 2007.

Ikeda, Y., Takata, H., Inoue, K., şi colab.: Diabetes Care 30:e48; doi:10. 2337/dc07-0308, 2007.

Kanatani, Y., Usui, Y., Ishizuka, K., şi colab.: Diabetes 56:795-803, 2007.

Kershaw, EE, Schupp, M., Guan, HP, şi colab.: Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 293:E1736-E1745, 2007.

Evans-Molina, C., Robbins, RD, Kono, T., şi colab.: Mol. Celulă. Biol. 29:2053-2067, 2009.

Xu, HE, Lambert, MH, Montana, VG, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA, 98(24):13919-13924, 2001.

Cronet, P., Petersen, JFW, Folmer, R., şi colab.: Structure 9(8): 699-706, 2001.

Johnson, BA, Wilson EM, Li, Y., şi colab.: J. Mol. Biol. 298: 187-194, 2000.

Schimke, K. şi Davis, TM: Curr. Opinează. Investig. Drugs 8(4): 338-344, 2007.

Cox, PJ, Ryan, DA, Hollis, FJ şi colab.: Drug Metab. Dispos. 28(7):772-780, 2000.

Baldwin, SJ, Clarke, SE şi Chenery, RJ: Br. J. Clin. Pharmacol. 48(3):424-432, 1999.

Baughman, TM, Graham, RA, Wells-Knecht, K., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 33(6):733-738, 2005.

Eckland, DA, Danhof, M.: Exp. Clin. Endocrinol. Diabet 108(Suppl 2):S234-S242, 2000.

Shen, Z., Reed, JR, Creighton, M., şi colab.: Xenobiotica 33(5): 499-509, 2003.

Jaakkola, T., Backman, JT, Neuvonen, M., şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 61(1):70-78, 2006.

Basu, R., Shah, P., Basu, A., şi colab.: Diabetes 57(1):24-31, 2008.

Mukhtar, MH, Payne, VA, Arden, C., şi colab.: Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 294:R766-R774, 2008.

Saeedi, R., Parsons, HL, Wambolt, RB, şi colab.: Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 294(6):H2497-H2506, 2008.

Xie, Z., Dong, Y., Scholz, R., şi colab.: Circulation 117:952-962, 2008.

Correia, S., Carvalho, C., Santos, MS, et al.: Mini Rev. Med. Chim. 8(13):1343-1354, 2008.

Luna, V., Casauban, L., Sajan, MP, et al.: Diabetologia 49(2): 375-382, 2006.

Temofonte, N., Sajan, MP, Nimal, S., et al.: Diabetologia 52(1): 60-64, 2009.

El-Mir, MY, Nogueira, V., Fontaine, E., şi colab.: J. Biol. Chim. 275 (1): 223-228, 2000.

Mooney, MH, Fogarty, S., Stevenson, C., şi colab.: Br. J. Pharmacol. 153(8):1669-1677, 2008.

Shu, Y., Sheardown, SA, Brown, C., şi colab.: J. Clin. Investi. 117(5): 1422-1431, 2007.

Takane, H., Shikata, E., Otsubo, K., şi colab.: Pharmacogenomics 9(4): 415-422, 2008.

Saitoh, R., Sugano, K., Takata, N., şi colab.: Pharm. Res. 21(5):749-755,

2004.

Proctor, WR, Bourdet, DL şi Thakker, DR: Drug Metab. Dispos. 36(8):1650-1658, 2008.

Nichols, BL, Eldering, J., Avery, S., şi colab.: J. Biol. Chim. 273(5): 3076-3081, 1998.

Quezada-Calvillo, R., Robayo-Torres, CC, Opekun, AR şi colab.: J. Nutr. 137(7):1725-1733, 2007.

Quezada-Calvillo, R., Sim, L., Ao, Z., et al.: J. Nutr. 138(4):685-692, 2008.

Sim, L., Quezada-Calvillo, R., Sterchi, EE, et al.: J. Mol. Biol. 375(3):782-792, 2008.

Scott, LJ şi Spencer, CM: Drugs 59(3):521-549, 2000.

Horii, S., Fukase, H., Matsuo, T., şi colab.: J. Med. Chim. 29(6): 1038-1046, 1986.

Junge, B., Matzke, M. şi Stoltefuss, J.: Relaţiile de chimie şi structură-activitate ale inhibitorilor de glucozidază. Manual de farmacologie experimentală, voi. 119 (Antidiabetice orale), 411-482, 2006.

Breitmeier, D., Gunther, S. şi Heymann, H.: Arch. Biochim. Biophys. 346(1):7-14, 1997.

Caspary, WF şi Graf, S.: Res. Exp. Med. (Berl) 175(1):1-6, 1979.

Boberg, M., Kurz, J., Ploschke, HJ, şi colab.: Arzneimittelforschung 40(5):555-563, 1990.

Konarkowska, B., Aitken, JF, Kistler, J., şi colab.: FEBS J. 273(15): 3614-3624, 2006. Vezi, de asemenea, referinţele din acestea.

Gotz, J., Ittner, LM şi Lim, YA: Cell Mol. Life Sci. 66(8): 1321-1325, 2009. Recenzie.

Lim, YA, Ittner, LM şi Lim, YL: FEBS Lett. 582(15): 2188-2194, 2008.

Hay, DL, Christopoulos, G., Christopoulos, A., şi colab.: Biochem. Soc. Trans. 32(5):865-867, 2004.

Qi, T., Christopoulos, G., Bailey, RJ, şi colab.: Mol. Pharmacol. 74(4):1059-1071, 2008.

Young, A.: Adv. Pharmacol. 52:47-65, 2005.

Roth, JD, Maier, H., Chen, S., şi colab.: Arch. Neurol. 66(3):306-310, 2009.

Bennett, RG, Hamel, FG şi Duckworth, WC: Diabetes 52(9):2315-2320, 2003.

La Barre, J.: Bull. Acad. R. Med. Belg. 12:620-634, 1932.

Kim, W. şi Egan, JM: Pharmacol. Apoc. 60: 470-512, 2008.

Brown, JC şi Dryburgh, JR: Can. J. Biochim. 49:867-872,

1971.

Holst, JJ: Ann. Rev. Physiol. 59:257-271, 1997.

Drucker, D. J:. Cell Metab. 3(3):153-165, 2006.

Drucker, DJ, Nauck, MA: Lancet 368:1696-1705, 2006.

Vahl, TP, Tauchi, M., Durler, TS: Endocrinology 148:4965-4973, 2007.

Salehi, M., Aulinger, BA şi D'Alessio, DA: Endocr. Apoc. 29: 367-379, 2008.

Adelhorst, K., Hedegaard, BB, Knudsen, LB, şi colab.: J. Biol. Chim. 4;269(9):6275-6278, 1994.

Kieffer, TJ, McIntosh, CH şi Pederson RA: Endocrinology 136:3585-3596, 1995.

Nicolucci, A. şi Rossi, MC: Acta. Biomed. 79(3):184-191, 2008.

Kolterman, OG, Kim, DD, Shen, L., şi colab.: Am. J. Health Syst. Farmacia. 62(2):173, 2005.

Plamboeck, A., Holst, JJ, Carr, RD, şi colab.: Diabetologia 48: 1882-1890, 2005.

Williams, DL, Baskin, DG şi Schwartz, MW: Endocrinology 150:1680-1687, 2009.

Elbrond, B., Jakobsen, G., Larsen, S., şi colab.: Diabetes Care 25(8): 1398-1404, 2002.

Madsen, K., Knudsen, LB, Agersoe, H., şi colab.: J. Med. Chim. 50(24), 6126-6132, 2007.

Russell-Jones, D.: Mol. Endocrinol celular. 297:137-140, 2009.

Matthews, JE, Stewart, MW, De Boever, EH, şi colab.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 93(12):4810-4817, 2008.

Kim, D., MacConell, L., Zhuang, D., şi colab.: Diabetes Care 30(6): 1487-1493, 2007.

Samson, SL, Gonzalez, EV, Yechoor, V., şi colab.: Mol. Acolo. 16(11):1805-1812, 2008.

Su, H., He, M., Li, H., et al.: PLoS ONE 3(8):e2892, 2008. doi:10.1371/journal.pone.0002892.

Pei, Z.: Curr. Opinează. Drug Discov. Devel. 11(4):515-532, 2008.

Van der Veken, P., Van der Haemers, A. şi Augustyns, K.: Curr. Top. Med. Chim. 7:621-635, 2007.

Thornberry, NA şi Weber, AE: Curr. Top. Med Chem 7(6): 557-568, 2007.

Rasmussen, HB, Branner, S., Wiberg, FC, şi colab.: Nat. Struct. Biol. 10:19-25, 2003.

Thoma, R., Loffler, B., Stihle, M., şi colab.: Structure 11(8):947-959, 2003.

Kuhn, B., Hennig, M. şi Mattei, P.: Curr. Top. Med. Chem 7: 609-619, 2007.

Kim, D., Wang, L., Beconi, M., şi colab.: J. Med. Chim. 48(1):141-151,

2005.

Augeri, DJ, Robl, JA, Betebenner, DA, et al.: J. Med. Chim. 48(15):5025-5037, 2005.

Fitzpatrick, S., Taylor, S., Booth, SW, şi colab.: Pharm. Dev. Tehnol. 11(4):521-528, 2006.

Informaţii despre produs Januvia (22 iulie 2008): obţinute prin http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021995s007lbl.pdf

Jakobsen, P. şi Treppendahl, S.: Tetrahedron 35(18):2151-2153, 1979.

Hennig, UGG, Chatten, LG, Moskalyk, RE, şi colab.: Analyst (Cambridge, Marea Britanie) 106(1262):557-564, 1981.

Llinas, A., Glen, RC şi Goodman, JM: J. Chem. Inf. Model. 48(7):1289-1303, 2008.

Wheeler, A., Wang, C., Yang, K., şi colab.: Mol. Pharmacol. 74(5), 1333-1344, 2008.

Riess, ML, Camara, AK, Heinen, A., şi colab.: J. Cardiovasc. Pharmacol. 51(5):483-491, 2008.

Adebiyi, A., McNally, EM şi Jaggar, JH: Mol. Pharmacol. 74(3):736-743, 2008.

Jacobson, DA, Wicksteed, BL şi Philipson, LH: Diabetes 58:304-306, 2009.

Sebille, S., de Tullio, P., Florence, X., şi colab.: Bioorg. Med. Chim. 16(10):5704-5719, 2008.

de Tullio, P., Boverie, S., Becker, B., et al.: J. Med. Chim. 48:4990-5000, 2005.

Sharma, BK, Sharma, SK, Singh, P., şi colab.: J. Enzyme Inhib. Med. Chim. 23(1):1-6, 2008.

Mohnike, K., Blankenstein, O., Pfuetzner, A., şi colab.: Horm. Res. 70(1):59-64, 2008.

Grill, V. şi Bjoerklund, A.: Mol. Endocrinol celular. 297(1-2):86-92, 2009.

Millar, RP, Lu, ZL, Pawson, AJ şi colab.: Endocr. Rev. 25(2):235-275, 2004.

Hsieh, KP şi Martin, TF: Mol. Endocrinol. 6(10):1673-1681, 1992.

Knobil, E.: Recent Prog. Horm. Res. 36:53-88, 1980.

Molineaux, CJ, Lasdun, A., Michaud, C., şi colab.: J. Neurochem. 51(2):624-633, 1988.

Dineen, MK, Tierney, DS, Kuzma, P., şi colab.: J. Clin. Pharmacol. 45(11):1245-1249, 2005.

Sennello, LT, Finley, RA, Chu, SY, şi colab.: J. Pharm. Sci. 75(2):158-160, 1986.

Informaţii despre produs Trelstar, conform etichetei FDA din 29 iunie 2001.

Informaţii despre produs Vantas, conform etichetei FDA din 8 noiembrie 2004.

Informaţii despre produs Synarel (etichetare 12-Apr-2006).

Felberbaum, RE, Ludwig, M. şi Diedrich, K.: Mol. Endocrinol celular. 166(1):9-14, 2000.

Karten, MJ şi Rivier, JE: Endocr. Rev. 7(l):44-66, 1986.

Vale, W., Grant, G., Rivier, J., şi colab.: Science 176(37):933-934,

1972.

Beckers, T., Bernd, M., Kutscher, B., şi colab.: Biochem. Biophys. Res. comun. 289(3):653-663, 2001.

Koerber, SC, Rizo, J., Struthers, RS, şi colab.: J. Med. Chim. 43(5): 819-828, 2000.

Samant, MP, Hong, DJ, Croston, G., et al.: J. Med. Chim. 49 (12): 3536-3543, 2006.

Samant, MP, Gulyas, J., Hong, DJ, et al.: J. Med. Chim. 48(15): 4851-4860, 2005.

Ljungqvist, A., Feng, DM, Tang, PF, şi colab.: Biochem. Biophys. Res. comun. 148(2):849-856, 1987.

Betz, SF, Zhu, YF, Chen, C., şi colab.: J. Med. Chim. 51(12): 3331-3348, 2008.

Norman, P.: Curr. Opinează. Oncol. Endoc. Metab. Investi. Drugs 2(2):227-248, 2000.

Schwahn, M., Schupke, H., Gasparic, A., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 28(1):10-20, 2000.

Informaţii despre produs Cetrotide (etichetare 4-Apr-2008); Cetrorelix: Facts and Comparisons 4.0, Wolters-Kluwer Health, accesat în mai 2009.

Rabasseda, X., Leeson, P. şi Castaner, J.: Drugs Future 24(4):393-403, 1999.

Acetat de Ganirelix (Organon) Etichetare FDA aprobată 30-iunie-2008: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021057s 007lbl.pdf

Informaţii despre produs Degarelix Acetate (etichetare aprobată 24-Dec- 2008).

CAPITOLUL 21

Agenţi care tratează tulburările osoase

JOAN H. BLOC

Osul este un ţesut dinamic. Nouăzeci şi nouă la sută din calciul organismului se găseşte în oase sub formă de sare mixtă complexă numită hidroxiapetită [(Ca5(PO4)3(OH)]. Deoarece celula unitară cristalină are două molecule de hidroxiapatită, este scrisă şi ca Ca10(PO4)6(OH)2. Osul este rezervorul de calciu al organismului care este îndepărtat în mod constant prin rezerve de calciu prin carbonatare. şi stabilite de celulele osteoblastelor (depunerea de calciu). Primele sunt derivate din liniile celulare monocite-macrofage. Împreună, resorbția osoasă și depunerea de calciu sunt cunoscute sub numele de remodelare osoasă, cum ar fi femurul şi şoldul, care conţin celule stem care produc o mare varietate de celule, inclusiv celulele B, celulele B. bazofile, eozinofile, monocite şi mastocite.

Nu trebuie să fie de mirare că osul, fiind un ţesut dinamic, este supus mai multor boli, iar pentru aceste boli există tratamente farmacologice. Aceste boli variază de la deteriorarea structurii osoase, defecte în remodelarea osoasă şi boli maligne. Unele dintre aceste afecțiuni patologice au o bază genetică, altele pot fi atribuite stilului de viaţă, iar unele atribuite unei populații în vârstă. Acest capitol va fi limitat la acele boli osoase pentru care există tratamente medicamentoase aprobate. Agenţii antineoplazici utilizaţi pentru tratarea afecțiunilor maligne ale osului sunt discutaţi în Capitolul 10.

O BOLI ALE TESUTULUI OSOS UTILIZAND TERAPIILE MEDICAMENTE APROBATE

Boala Paget a osului

(Osteo Deformans)

Boala Paget poate fi considerată ca o resorbţie necorespunzătoare a osului. În esenţă, oasele devin mai mari, ducând la deformarea oaselor afectate şi devin mai slabe decât în mod normal, cu un risc crescut de fractură. Poate apărea pe mai multe oase sau poate fi izolat pe un singur os. Cel mai probabil apare în pelvis, craniu, coloana vertebrală sau oasele picioarelor. Oasele se pot deforma şi se pot rupe mai uşor. Poate fi sau nu durere. Manifestările bolii Paget tind să apară la sfârşitul anilor 40 ai pacientului. Deşi există unele dovezi ale factorilor ereditari, virusii lenţi au fost de asemenea consideraţi o cauză. Diagnosticul începe cu o determinare a nivelurilor de fosfatază alcalină a pacientului, urmată de scanări osoase şi radiografii. Terapia medicamentoasă include bifosfonaţi şi calcitonina.1

Osificare heterotopică

Acest diagnostic constă în diferite boli care duc la formarea anormală a osului adevărat în ţesuturile moi extrascheletice. Acestea din urmă includ fascia, tendoanele şi alte ţesuturi moi mezenchimatoase. De multe ori cauza este legată de leziuni traumatice. Tratamentul include intervenţii chirurgicale, radiaţii, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, capitolul 24) şi bifosfonaţi.

Hipercalcemie de malignitate

O malignitate este cea mai frecventă cauză a hipercalcemiei şi poate fi o indicaţie a unei malignităţi, cea mai frecventă fiind mielomul multiplu, cancerul de sân sau pulmonar. Este cauzată de creşterea activităţii osteoclastice în os. Hiperparatiroidismul primar este a doua cea mai frecventă cauză a hipercalcemiei. Pe lângă tratarea cauzei, tratamentele medicamentoase aprobate pentru hipercalcemia malignă includ bifosfonaţi, calcitonina, nitratul de galiu şi cinacalcet.

Osteoporoza

Osteoporoza este cea mai frecventă dintre bolile osoase. Este o afecţiune patologică caracterizată prin scăderea masei osoase şi deteriorarea structurală a ţesutului osos.2 Rezultatul este fragilitatea osului care duce la risc crescut de fracturi ale şoldului, coloanei vertebrale şi încheieturii mâinii. De multe ori şoldul rupt este considerat rezultatul căderii pacientului când, de fapt, şoldul rupt a fost evenimentul iniţial care a cauzat căderea. Impactul economic al acestei boli este enorm. Osteoporoza este responsabilă pentru peste 1,5 milioane de fracturi anual, distribuite între 300.000 de şolduri, 700.000 de vertebre, 250.000 de încheieturi şi alte 300.000 de alte locuri. Este mai frecventă la femei decât la

bărbaţi, deoarece femeile, în medie, au o masă osoasă mai mică decât bărbaţii. Diagnosticul, înainte de o fractură reală, se face prin măsurători ale densităţii osoase.

Osteoporoza a fost considerată o boală a îmbătrânirii, dar inflamaţia poate fi o variabilă importantă. Fluxul de calciu favorizează mineralizarea oaselor prin adolescenţă. Resorbţia şi depunerea osoasă sunt în echilibru la adulţi şi devin negative începând cu sfârşitul anilor 50. Pierderea de calciu din oase creşte în raport cu depunerea de calciu pe oase creşte odată cu menopauza. Importanţa estrogenului este demonstrată prin faptul că acesta acţionează direct asupra osteoblastelor şi, eventual, inhibă osteoclastele. Pierderea producţiei de estrogen are ca rezultat o alterare semnificativă a raportului osteoblast-osteoclaste din cauza creşterii osteoclastogenezei şi scăderii apoptozei osteoclastelor. Rolul estrogenului asupra funcţiei osteoblastelor a condus la dezvoltarea unor modificatori selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM) pentru prevenirea şi tratamentul osteoporozei. Acestea sunt discutate mai detaliat în capitolul 25.

Asociat cu menopauza şi pierderea de estrogen este o creştere a producţiei de citokine proinflamatorii, inclusiv interleukina-1 (IL-1), factorul de necroză tumorală-^ (TNF-a) şi interleukina-6 (IL-6). În paralel cu această producţie crescută de citokine proinflamatorii este creşterea resorbţiei osoase osteoclastice. De o importanţă deosebită pentru diferenţierea şi activarea osteoclastelor şi, prin urmare, progresia osteoporozei, este activatorul receptor al factorului nuclear-^B (RANK), un receptor legat de membrană pe celulele precursoare de osteoblast şi ligandul funcţional al receptorului, ligand RANK (RANKL), de asemenea, o citokină. Când RANKL se leagă de RANK, există o activitate osteoclastică crescută şi un număr crescut de osteoclaste din cauza scăderii apoptozei osteoclastelor. Opus RANKL este osteoprotegerina, un inhibitor endogen al RANKL, care îl leagă în mod specific şi blochează interacţiunea cu RANK. Osteoprotegerina, prin inhibarea RANKL, normalizează raportul osteoblast-osteoclaste scăzând resorbţia osoasă şi pierderea de calciu din os.3

Există afecţiuni medicale care pot creşte riscul de osteoporoză (osteoporoză secundară) sau pot exacerba o afecţiune osteoporotică existentă. Utilizarea cronică a glucocorticoizilor poate accelera pierderea de calciu. În plus, unele anticonvulsivante (de exemplu, fenobarbital şi fenitoina) pot afecta negativ fluxul de calciu care implică osul. Condiţiile medicale care imobilizează indivizii pentru perioade lungi de timp pot duce, de asemenea, la pierderi de calciu.

Există factori de risc controlabili care reduc riscul şi severitatea bolii. Acestea includ anorexia în intervalul de vârstă când oamenii acumulează calciu alimentar, o dietă săracă în calciu şi vitamina D (colecalciferol), stilul de viaţă inactiv, fumatul şi consumul excesiv de alcool. Este important să rămâneţi cât mai activ din punct de vedere fizic pe parcursul întregii vieţi, concentrându-vă în special pe activităţile care includ munca împotriva gravitaţiei (mers, drumeţii, jogging, urcat pe scări şi dans). Este important pentru toate grupele de vârstă să consume calciu, dar pentru că depunerea de calciu pe oase este maximă până la adolescenţă, este important să se consume cantităţi de calciu egale cu aportul zilnic adecvat (AI) de, în funcţie de vârstă, între 500 şi 1.300 mg/zi. Persoanele mai tinere îşi pot

obţine calciul din dietă, în principal din produse lactate. Persoanele în vârstă ar putea avea nevoie să ia suplimente de calciu. Paralel cu aportul adecvat de calciu este consumul de vitamina D. IA adultului actual este de 5 până la 10 ^g (200-400 UI). Acest lucru a fost considerat prea conservator, cu recomandări ca acesta să fie crescut la 20 până la 25 ^g (800-1.000 UI). Starea de vitamina D a unei persoane poate fi verificată prin măsurarea nivelurilor sanguine de 25-hidroxicolecalciferol.

Osteoporoza este o problemă mai mare la femei, în principal pentru că femeile trăiesc mai mult şi au mai puţină masă osoasă decât bărbaţii. Cu toate acestea, osteoporoza este o boală a bărbaţilor în vârstă. Un bărbat alb de 60 de ani are un risc de 25% pe viaţă pentru o fractură osteoporotică, cu consecinţe mai severe decât la femei.4 Rata mortalităţii la 1 an la bărbaţi după fractura de şold este de două ori decât la femei.5 Factorii care cresc riscul de osteoporoză la bărbaţi sunt aceiaşi ca cei găsiţi la femei.6

Osteomalacie

Osteomalacia este cauzată de o deficienţă de vitamine şi poate fi considerată versiunea adultă a rahitismului. În timp ce osteoporoza este cauzată de pierderea atât a calciului, cât şi a cartilajului din os, matricea cartilajului osului rămâne cu osteomalacie. Din cauza deficitului de vitamina D, calciul alimentar nu este transportat prin mucoasa intestinală pentru a fi depus pe osul adult. Ultimul proces este denumit mineralizarea osului. Rezultatul este un os „moale" care devine deformat, deoarece oasele nu pot susţine corpul. Curbura spre interior a coloanei vertebrale şi pelvisul colaps sunt două rezultate frecvente ale osteomalaciei. Tratamentul este un aport crescut de vitamina D, dar este posibil să nu fie posibilă corectarea osului deformat.

O MEDICAMENTE UTILIZATE PENTRU TRATAREA BOLILOR

A OSULUI

Bifosfonaţi

Structura generală a bifosfonatului este ilustrată în Figura 21.1. Bifosfonaţii nu trebuie confundaţi cu bifosfaţii. Bifosfonaţii au legături covalente carbon-fosfor, iar bifosfaţii legături carbon-oxigen-fosfor. Cu alte cuvinte, aceştia din urmă sunt esteri fosforici foarte asemănători în chimie cu esterii fosfatici biochimici. Majoritatea bifosfaţilor in vivo sunt substraturi pentru enzimele fosfatază, în timp ce bifosfonaţii sunt stabili în prezenţa fosfatazelor hidrolitice. Grupările fosfonate sunt necesare atât pentru legarea la hidroxiapatita osoasă, cât şi pentru activitatea antiresorbtivă mediată de celule.

Bifosfonaţii au fost raportaţi pentru prima dată în 1897. Descoperirea pentru tratarea şi prevenirea osteoporozei a început la începutul anilor 1960 cu divizia de detergenţi a Procter & Gamble căutând aditivi mai buni pentru utilizare în zonele cu apă dure. Bifosfonaţii au afinitate excelentă pentru Ca2+ şi Mg2+. Cercetarea s-a mutat la divizia dentară a companiei, unde s-a descoperit că bifosfonaţii previn formarea tartrului prin

formarea unei pelicule subțiri pe suprafața dinților, deoarece este puternic absorbit de hidroxiapetit.7

Bifosfonații aprobați pentru tratarea bolilor osoase pot fi împărțiți în două grupe: care nu conțin A și care conțin A (Tabelul 21.1). Ordinea de rang de legare a bifosfonaților la hidroxiapatită, de la legarea mai slabă la cea mai puternică este clodronat (cel mai scăzut) < etidronat < risedronat < ibandronat

/V-Conținând bifosfonați

Alendronat de sodiu	Fosamax	-OH -(CH2)3NH2	osteoporoza masculina;	osteoporoza indusa de corticosteroizi; osteoporoza postmenopauza; profilaxia osteoporozei în postmenopauză
Pamidronat disodic	Aredia	-OH -(CH2)2NH2	Anomalii esofagiene care întârzie golirea esofagiană; Incapacitatea de a sta sau sta în picioare timp de 30 de minute; pacienții cu risc crescut de aspirație nu trebuie să primească soluție orală	Săptămânal sau zilnic
Risedronat sodiu	Actonel	-OH		

Acid zoledronic

Zometa

-OH

Os osteolitic

metastaze; hipercalcemie de sarcină; boala Paget Osteoporoza masculină;

osteoporoza indusa de corticosteroizi; profilaxia osteoporozei induse de corticosteroizi; osteoporoza postmenopauza; profilaxia osteoporozei în postmenopauză; boala Paget Metastaze osoase;

Hipercalcemie de malignitate; mielom multiplu; boala Paget; osteoporoza postmenopauza

hipocalcemie;

Incapacitatea de a sta sau sta în picioare cel puţin

30 de minute

Hipocalcemie

Zilnic până la lunar,
în funcţie de
stare

Zilnic până la lunar

IV; distanţa depinde de indicaţie

alendronat < pamidronat < zoledronat (cel mai mare). După cum sa menţionat în discuţia ulterioară, acest ordin nu este complet paralel cu potenţa antiresorbtivă. O diferenţă cheie între bifosfonaţii care nu conţin V şi care conţin ^ este capacitatea acestora din urmă de a forma sarcini pozitive asupra azotului lor la pH fiziologic. În general, bifosfonaţii încărcaţi mai pozitiv (zoledronat, ibandronat şi alendronat) produc o suprafaţă pozitivă pe os, atrăgând bifosfonaţi suplimentari în os.

Bifosfonaţii care nu conţin V şi care conţin V diferă prin mecanismul lor de acţiune. Locul de acţiune al primului (etidronat, tiludronat) este sintetaza aminoacil-transversă a acidului ribonucleic (ARNt) a osteoclastelor care inversează reacţiile implicate în mod normal în activarea aminoacizilor în timpul sintezei proteinelor. Aceşti doi bifosfonaţi înlocuiesc fragmentul pirofosfat terminal al adenozin trifosfat (ATP). Aceasta iniţiază apoptoza în osteoclaste, ducând la o scădere a resorbţiei osoase. Există unele dovezi că ATP-ul modificat cu bifosfonaţi poate afecta funcţia mitocondrială, ceea ce ar duce, de asemenea, la apoptoză. Cei doi bifosfonaţi care nu conţin V sunt indicaţi pentru boala Paget şi, în cazul etidronatului disodic, de asemenea osificare heterotopică şi hipercalcemie de malignitate.

Bifosfonaţii care conţin V au un loc diferit de acţiune. Ele interferează cu calea mevalonatului necesară pentru biosinteza colesterolului şi a sterolilor ulterior. Siturile specifice par a fi acea porţiune a căii care utilizează difosfaţii izoprenoizi ca substraturi pentru farnesil difosfat sintaza (FPPS) ca ţintă principală. Bifosfonaţii pot fi substraturi false pentru difosfaţii izoprenoizi. Impactul inhibării FPPS poate fi mai mult decât inhibarea sintezei de sterol. FPPS este necesar pentru sinteza pirofosfatului de farnesil, care este precursorul difosfatului de geranilgeranil. Atât pirofosfatul de farnesil, cât şi pirofosfatul de geranilgeranil sunt necesari pentru modificarea lipidelor (prenilarea) membranelor subcelulare în care sunt localizate proteinele de semnalizare. Aceasta determină pierderea funcţiei osteoclastelor şi poate fi mai importantă decât apoptoza celulelor necesară pentru resorbţia osoasă.

Cristalografia cu raze X indică faptul că azotul bifosfonat se leagă de treonina FPPS (T201) sau de carbonilul lizinei (K200). Distanţa optimă dintre azotul medicamentului şi oxigenul aminoacidului este de aproximativ 3 Â. De la cel mai mic la cel mai mare, legarea la FPPS este pamidronatul

alendronat < ibandronat < risedronat < zoledronat, care se potriveşte îndeaproape cu potenţa antiresorbtivă. Ultimii doi cu azoţii lor heterociclici sunt inhibitori semnificativ mai buni ai FPPS decât ceilalţi trei.8

Niciun medicament nu are reacţii adverse, iar acest lucru este valabil pentru bifosfonaţi. Ele pot fi foarte iritante pentru mucoasa gastrointestinală. Procedura recomandată pentru administrarea orală direcţionează pacientul să stea în poziţie verticală, să consume un pahar plin cu apă cu comprimatul şi să rămână în poziţie verticală timp de cel puţin 30 de minute. Bifosfonaţii orali trebuie administraţi cu o oră înainte de masă. Sunt slab absorbite.

O reacţie adversă rară, dar gravă este osteonecroza maxilarelor. Un mecanism sugerat este suprasuprimarea turnover-ului osos.9 În majoritatea cazurilor raportate, a existat o intervenţie chirurgicală dentară anterioară. În acest model, bifosfonaţii, prin perturbarea echilibrului osteoblast-osteoclaste, afectează vindecarea corectă a maxilarului în urma intervenţiei chirurgicale. Din păcate, nu există linii directoare definitive care să ajute clinicianul să decidă dacă pacientul are o afecţiune care creşte riscul de osteonecroză atunci când utilizează bifosfonaţi.10

De asemenea, bifosfonaţii pot provoca dureri severe şi uneori incapacitante în oase, articulaţii şi/sau mușchi (musculo-scheletice). Această reacţie adversă este dificil de definit deoarece poate apărea în câteva zile, luni sau ani de la începerea tratamentului. Unii pacienţi raportează că durerea dispare după întreruperea administrării bifosfonatului, în timp ce alţii au raportat o rezoluţie lentă sau incompletă după oprirea medicamentului.11

Este dificil de descris orice tip de ordonare a eficacităţii pentru bifosfonaţi. Nu au existat comparaţii directe ale mai multor medicamente într-un singur studiu folosind aceleaşi criterii de diagnostic. Măsurătorile eficacităţii includ incidenţa fracturilor vertebrale, a fracturilor nevertebrale şi a densităţii minerale osoase. Comparaţiile se concentrează mai mult pe confortul dozării. Deoarece bifosfonaţii aderă puternic la suprafaţa osoasă, doza a trecut de la zilnic la săptămânal sau lunar pentru administrare orală. Injecţiile de depozit permit administrarea anuală.

o TERAPIA hormonală

Este important să reţineţi că funcţiile biochimice ale calciului includ mult mai mult decât a fi principala componentă minerală a oaselor şi a dinţilor. Toate celulele au canale de calciu care controlează strict fluxul de calciu în şi în afara celulelor. Prin urmare, este important ca nivelul de calciu din sânge să fie strict reglat. Acest lucru se face cu trei hormoni: paratiroidă, calcitonină şi 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-diOH-D3). Hormonul paratiroidian (PTH) este produs de glanda paratiroidă situată în spatele glandei tiroide. Glanda paratiroidă are receptori de calciu care detectează nivelul de calciu din sânge. Dacă

există hipocalcemie, PTH este eliberat crescând activitatea osteoclastică asupra osului, rezultând o resorbţie osoasă crescută.12 PTH acţionează şi asupra rinichilor, maximizând reabsorbţia tubulară a calciului şi activând hidroxilarea citocromului P450 cu funcţie mixtă a oxidazei 25-hidroxicolecalciferolului la 1,235-diOH-D35. Acesta din urmă călătoreşte la mucoasa intestinală unde este un ligand pentru receptorul vitaminei D (VDR). Rezultatul este transportul activ al calciului alimentar în circulaţia sistemică. 1,25-diOH-D3 poate fi considerat un hormon renal. Un pacient cu insuficienţă renală i se prescrie 1,25-diOH-D3 din cauza incapacităţii de a efectua hidroxilarea finală. Pe lângă reglarea absorbţiei calciului alimentar din tractul intestinal, 1,25-diOH-D3, împreună cu PTH, îmbunătăţeşte fluxul de calciu din oase.

Calcitonina este produsă în glanda tiroidă şi uneori este numită tirocalcitonina. Se eliberează atunci când există hipercalcemie. Acest hormon reduce nivelul de calciu din sânge prin suprimarea reabsorbţiei tubulare a calciului, sporind astfel excreţia urinară de calciu şi inhibând resorbţia osoasă, minimizând fluxul de calciu din os.

Calcitonină-Somon (sCT;

Miacalcin, Calcimar)

Calcitoninele umane şi cele de somon diferă unele de altele prin 16 din totalul de 32 de aminoacizi. Deşi fiecare calcitonină are o

Puntea disulfurică cys-SS-cys între cisteinele 1 şi 7 la capătul amino terminal şi fiecare se termină la capătul carboxil cu o prolinamidă, diferenţele dintre ceilalţi aminoacizi dintre cei doi diferă în structurile lor terţiare. Aceste diferenţe fac ca calcitonina-somon să fie cu un ordin de mărime mai mare decât calcitonina umană în reducerea concentraţiei de calciu în fluxul sanguin al mamiferelor.13,14 Cu toate acestea, aceste diferenţe semnificative în secvenţa de aminoacizi cresc riscul de reacţii adverse cauzate de sistemul imunitar al pacientului.

Există două forme de dozare: intramusculară şi nazală. Din cauza efectelor adverse, poate exista inflamaţie la locul injectării plus înroşire, greaţă şi vărsături după o injecţie. Utilizarea formei de dozare nazală poate provoca dureri de spate şi rinită. Indicaţiile aprobate pentru calcitonina-somon sunt hipercalcemia, boala Paget şi osteoporoza postmenopauză.

Injecţie cu teriparatidă [hPTH(1-34); Forteo]

Teriparatida conţine primii 34 de aminoacizi ai hormonului paratiroidian uman cu 84 de aminoacizi şi este produsă prin tehnologia ADN recombinant. Regiunea N-terminală a PTH endogenă conţine cea mai mare parte a activităţii biologice. Momentul administrării PTH determină răspunsul. Teriparatida se administrează o dată pe zi deoarece administrarea o dată pe zi stimulează formarea de oase noi prin stimularea activităţii osteoblastice asupra activităţii osteoclastice. În schimb, perfuzia continuă duce la o resorbţie osoasă mai mare decât la formare.

Teriparatida este indicată pentru osteoporoza primară postmenopauză la femeile cu risc crescut de fractură şi pentru creşterea masei osoase la bărbaţii cu osteoporoză primară sau hipogonadică, care prezintă risc crescut de fractură. Nu este indicat pentru pseudohipoparatiroidism sau hipoparatiroidism secundar. Hipoparatiroidismul „adevărat" este cauzat de o deficienţă de PTH, iar teriparatida acţionează ca un înlocuitor de PTH. Pseudohipoparatiroidismul este de obicei cauzat de un defect al receptorului PTH. Tratamentul pentru acesta din urmă include suplimente de calciu şi vitamina D cu scopul de a menţine nivelul de calciu din sânge.

Există un avertisment în casetă cu privire la un risc potenţial de a dezvolta osteosarcom. Se bazează pe studii la şobolani masculi şi femele. Efectul a fost observat la expuneri sistemice la teriparatidă variind de la 3 până la 60 de ori mai mare decât expunerea la om, în cazul administrării unei doze de 20-^g. Avertismentul din casetă avertizează, de asemenea, împotriva administrării de teriparatidă la pacienţii cu boala Paget din cauza activităţii osteoblastice active asociate cu această boală.

Hiperparatiroidism

Accentul pe acest capitol a fost pus pe bolile care interferează cu remodelarea osoasă. O glandă cheie este paratiroida, în special atunci când există hipoparatiroidism. Opusul poate apărea cu o glandă hiperactivă sau hiperparatiroidism. Există doi analogi ai vitaminei D care sunt indicaţi pentru insuficienţa renală atunci când pacienţii sunt sub dializă. Aceşti pacienţi nu pot efectua hidroxilarea finală catalizată de citocromul P450 a 25-hidroxicolecalciferolului (25-OH-D3) la 1,25-diOH-D3 (calcitriol). Este obişnuit să se prescrie calcitriol pentru a preveni rahitismul rezistent la vitamina D sau osteomalacia. Din cauza rinichiului defect sau a lipsei de rinichi, există feedback inactiv către paratiroidă, iar paratiroida pacientului poate secreta excesiv hormonul paratiroidian pentru a menţine nivelul de calciu din sânge. Există două medicamente (Fig. 21.2) bazate pe structura ergocalciferolului care reglează mai bine glanda paratiroidă cu un transport mai mic de calciu şi fosfor alimentar. Acestea sunt paricalcitolul (19-nor-1,3,25-trihidroxiergocalciferol) şi doxercalciferol (25-norhidroxi-1,3-dihidroxiergocalciferol). Un al treilea medicament, cinacalcet (Fig. 21.3), fie imită calciul, deoarece este un ligand pentru receptorul care detectează calciul de pe paratiroidă.

Figura 21.3 • Cinacalcet (Sensipar).

glanda sau sensibilizează sensibilitatea receptorului la calciul extracelular. Rezultatul final este că glanda paratiroidă secretă mai puțini hormoni. Cinacalcet este indicat pentru hiperparatiroidismul secundar la pacientii care fac dializa renala si hipercalcemie cauzata de carcinom paratiroidian.

O DIRECȚII VITORIALE

Reglarea serotoninei

Formarea osoasă

Proteina 5 (Lrp5) asociată receptorului lipoproteinei cu densitate joasă (LDL) este un regulator al remodelării osoase (activitate echilibrată a osteoblastelor şi osteoclastelor). Printre funcţiile sale se numără limitarea biosintezei serotoninei în intestin. Folosind modele de şoareci knockout care au deficit de Lrp5, nivelurile crescute de serotonine au ca rezultat scăderea formării osoase. Locul de producere a aproximativ 95% din producţia de serotonină a organismului este intestinul, iar această serotonină nu poate traversa bariera hemato-encefalică. Cea mai mare parte a serotoninei produsă de intestin este absorbită de trombocite, iar cea mai mare parte din restul poate afecta formarea osoasă prin controlul proliferării osteoblastelor.15 În concordanţă cu acest model este observaţia că pacienţii care iau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), în cazul în care există o creştere a serotoninei periferice, pot avea o masă osoasă redusă.16

Anticorpi monoclonali

O ţintă de anticorp monoclonal pentru tratamentul osteoporozei este RANKL, care este mediatorul esenţial al osteoclastelor. După cum s-a subliniat în discuţia despre osteoporoză, pierderea de calciu prin creşterea activităţii osteoclastice şi scăderea apoptozei osteoclaste este opusă de un inhibitor RANKL, osteoprotegerina o glicoproteină cu 401 aminoacizi şi un membru al superfamiliei TNF. Mai degrabă decât să dezvolte o osteoprotegerină acceptabilă farmaceutic, un anticorp monoclonal complet uman, denosumab, care se leagă de RANKL împiedicând legarea acestuia de RANK este evaluat pentru tratamentul osteoporozei. Rezultatul raportat este inhibarea tuturor etapelor activităţii osteoclastelor.17 Este important să se păstreze o perspectivă atunci când se administrează medicamente care interferează cu sistemul imunitar pe perioade lungi de timp. RANKL face parte din procesul normal de remodelare osoasă, precum şi cu pierderea osoasă patologică. Cheia este echilibrul, iar acest lucru va necesita studii pe termen lung la pacienţii cu osteoporoză postmenopauză.

Numiţi cele două linii celulare responsabile de remodelarea osoasă şi de funcţia fiecăreia.

Ce se găseşte în oasele mari şi care este funcţia acestuia?

Cum diferă locul de acţiune al non-N-bifosfonaţilor de bifosfonaţii care conţin N?

Care este baza reacţiilor adverse observate la administrarea de calcitonină-somon?

Cum diferă osteoporoza de osteomalacie?

Ce este teriparatida?

REFERINȚE

Fundaţia Paget www.page.org, accesat în februarie 2009.

National Institutes of Health Osteoporoza şi bolile osoase conexe—Centrul naţional de resurse.

Mundy, GR: Nut. Rev. 65:S147-S151, 2007.

Nguyen, TV, Eisman, JA şi Kelly, PJ: Am. J. Epidemiol. 144:255-263, 1966.

Kiebzak, GM, Beinart, GA, Perser, K., şi colab.: Arch. Intern. Med. 162:2217-2222, 2002.

Liu, H., Paige, NM, Goldzweig, CL, şi colab.: Ann. Intern. Med. 148:685-701, 2008.

Francis, MD, şi Centner, RL: J. Chem. Edu. 55:760-766, 1978.

Russell, RGG, Watts, NB, Ebetino, FH şi colab.: Osteoporos. International 19:733-759, 2008.

Woo, S.-B., Hellstein, JW şi Kalmar, JR: Ann. Intern. Med. 144:753-761, 2006.

Edwards, BJ, Hellstein, JW, Jacobsen, PL, şi colab.: J. Am. Dentare. conf. univ. 139:1674-1677, 2008.

Informaţii despre bifosfonaţi. www.fda.gov/cder/drug/infopage/bisphosphonates/default.htm, accesat în februarie 2009.

Shoback, D.: N. ing. J. Med. 359:301-403, 2008.

Findlay, DM, Michelangeli, VP, Orlowski, RC, şi colab.: Endocrinology 112:1288-1291, 1983.

Arvinte, T. şi Drake, AF: J. Biol. Chim. 268:6408-6414, 1993.

Yadav, VK, Ryu, JH şi Suda, N.: Cell 135:825-837, 2008.

Richards, JB, Papaioannou, A., Adachi, JD, et al.: Arch. Intern. Med. 167:188-194, 2007.

McClung, MR, Lewiecki, EM, Cohen, SB, şi colab.: N. Eng. J. Med. 354:821-831, 2006.

CAPITOLUL 22

Anestezice

CAROLYN J. FRIEL

Acest capitol se concentrează pe medicamentele anestezice generale şi locale utilizate pentru a bloca transmiterea durerii. Secţiunea de anestezie generală acoperă atât medicamentele inhalate, cât şi cele intravenoase. Secţiunea de anestezie locală include medicamentele topice şi parenterale. Acest capitol include mecanismul de acţiune, relaţiile structură-activitate (SAR) şi monografiile individuale ale medicamentelor pentru agenţii anestezici generali şi locali.

Alte anestezice generale inhalatorii

În 1846, un dentist din Boston, William Morton, a demonstrat utilizarea eterului ca anestezic general într-o demonstraţie publică. Publicarea operaţiei de succes a dus la utilizarea anestezicelor generale de către chirurgi şi a inaugurat „epoca anesteziei". Prima lucrare care a descris utilizarea anesteziculuigeneral s-a încheiat cu avertismentul că „Acţiunea lui nu este încă bine înţeleasă, iar utilizarea sa ar trebui să fie limitată la persoanele responsabile."1 Deşi au trecut 160 de ani de când a fost scrisă această declaraţie, sentimentul rămâne şi astăzi.

Mecanismul farmacologic de acţiune al medicamentelor anestezice nu este clar. Ideea că putem înţelege mecanismul de acţiune al unui anestezic general presupune că înţelegem ce înseamnă termenul de anestezie. O definiţie clinică a anesteziei generale este o stare în care nu are loc nicio mişcare ca răspuns la ceea ce ar trebui să fie dureros. Deşi acest lucru ne oferă o definiţie funcţională a acţiunii medicamentului, nu explică fiziologia din spatele acţiunii. Rămân multe cercetări de făcut asupra mecanismului fiziologic de acţiune al medicamentelor discutate în acest capitol. Secţiunea de anestezie generală va începe prin trecerea în revistă a etapelor anesteziei generale, urmată de un rezumat al SAR al anestezicelor inhalatorii şi al mecanismului de acţiune propus al acestora şi se va încheia cu monografii individuale ale medicamentelor.

Etapele anesteziei generale 2

Analgezie (Stadiul I): Stadiul de analgezie durează de la debutul somnolenței până la pierderea reflexului genelor (clipirea când genele sunt mângâiate). În această etapă se observă niveluri variabile de amnezie și analgezie. Pacientul este considerat inconștient la sfârșitul stadiului I.

Excitare (Etapa II): Stadiul de excitare este caracterizat prin agitație și delir. În această etapă, salivația poate fi copioasă. Ritmul cardiac și respirația pot fi neregulate. Agenții de inducție sunt proiectați pentru a trece rapid pacientul prin această etapă nedorită.

Anestezie chirurgicală (Etapa III): Această etapă este împărțită în patru planuri, dar în scopul acestui capitol, este suficient să înțelegem că această etapă a anesteziei este adâncimea țintă pentru procedură. În această etapă, un stimul dureros nu va provoca un reflex somatic sau un răspuns autonom dăunător.

Moarte iminentă (Etapa IV): Această etapă durează de la debutul apneei până la insuficiența circulației și a respirației și se termină cu moartea.

Combinația ideală de anestezic va permite pacientului să treacă rapid de la stadiul I la stadiul III și să evite stadiul IV. Anestezicele inhalatorii sunt utilizate în combinație cu alte medicamente pentru a induce anestezia. Combinațiile de medicamente utilizate pentru a realiza acest lucru sunt complexe și nu vor fi abordate aici; cititorul este îndrumat către un manual de anestezie generală pentru o descriere mai detaliată.

Anestezicul inhalator ideal

Anestezicul inhalator ideal va fi ieftin, puternic, plăcut de inhalat, minim solubil în sânge și țesuturi, stabil pe raft și în timpul administrării și nu va avea efecte secundare nedorite, cum ar fi cardiotoxicitatea, hepatotoxicitatea, toxicitatea renală și neurotoxicitatea. Anestezicul inhalator ideal nu a fost încă dezvoltat și toți acești factori trebuie ținți cont atunci când alegeți un anestezic pentru un anumit pacient.

POTENCIA

Cea mai obișnuită modalitate de a măsura potența anesteziculuiinhalator este prin înregistrarea concentrației alveolare minime (MAC) necesară pentru a preveni deplasarea la un stimul dureros. Concentrațiile MAC sunt înregistrate la 1 atmosferă și raportate ca concentrație medie necesară pentru a elimina mișcarea la 50% dintre subiecți. MAC-urile pentru anestezicele inhalatorii sunt enumerate în Tabelul 22.1. Potența anestezicelor inhalate este extrem de importantă, deoarece gazul anestezic înlocuiește oxigenul în gazul inspirat. Agenții inhalați cu potențe scăzute (MAC mari) precum protoxidul de azot necesită administrare la presiune crescută sau sunt utilizați numai în combinație cu agenți inhalatori mai puternici.

SOLUBILITATE

Anestezicul general ideal va avea o solubilitate scăzută în sângele transmis de coeficientul de partiție sânge:gaz enumerat

în tabelul 22.1. Coeficientul de partiţie sânge:gaz este definit ca raportul dintre concentraţia medicamentului în sânge şi concentraţia medicamentului în faza gazoasă (în plămâni), la echilibru. Anestezicul volatil este inhalat în plămâni, difuzează în sânge şi, când este atins echilibrul, difuzează în ţesuturi. Pentru ca medicamentul să aibă un debut rapid, solubilitatea în sânge ar trebui să fie scăzută, astfel încât saturaţia va apărea rapid, iar medicamentul se poate muta apoi în compartimentul de ţesut. De asemenea, se aşteaptă ca recuperarea să fie mai rapidă pentru acele medicamente cu un coeficient de partiţie sânge:gaz scăzut, deoarece medicamentul va fi eliminat mai repede dacă are o solubilitate scăzută în sânge şi trece rapid în plămâni pentru expirare.

Când un pacient este expus la gazul volatil pentru proceduri prelungite, mai mare de 5 ore, solubilitatea medicamentului în ţesuturi va afecta şi perioada de recuperare. În aceste cazuri, este necesar să se ia în considerare solubilitatea medicamentului în organele grase şi slabe, precum şi masa corporală a pacientului individual pentru a determina modul în care recuperarea ar putea fi afectată de solubilitatea medicamentului. Cele mai multe anestezice inhalate au solubilităţi similare în organele slabe, dar solubilitatea lor în grăsime variază aşa cum este prezis de coeficienţii lor de partiţie ulei:gaz enumeraţi în Tabelul 22.1.3 Pacienţii obezi pot avea timpi de recuperare mai mari dacă un anestezic inhalat cu solubilitate ridicată în grăsimi este utilizat pentru o perioadă prelungită.

STABILITATE

Anestezicele inhalate timpurii au suferit de probleme de stabilitate, ducând la explozii şi incendii în sala de operaţie. Prin halogenarea anestezicelor cu eter şi hidrocarburi, explozivitatea şi inflamabilitatea medicamentelor au fost diminuate, iar numărul incendiilor în sala de operaţie a scăzut. Halogenarea stabilizează în mod clar agentul inhalat şi toate anestezicele inhalatorii utilizate astăzi conţin halogeni.

Raportări sporadice de incendii care implică sevofluran pot fi găsite în literatura de specialitate.4-6 Incendiile din sala de operaţii care implică sevofluran au implicat toate procesul de recaptare şi echipamente de recirculare. În încercarea de a reduce expunerea personalului din sala de operaţie la anestezicele volatile expirate de pacient, precum şi pentru a reduce costurile de achiziţie ale medicamentului, au fost dezvoltate aparate de respiraţie cu recirculare. Aceste aparate de respiraţie sunt concepute pentru a capta gazul expirat, a elimina dioxidul de carbon şi apoi a permite pacientului să inhaleze din nou gazul anestezic. Sunt utilizaţi diferiţi absorbanţi de dioxid de carbon, cum ar fi hidroxid de calciu, hidroxid de bariu şi hidroxid de sodiu. Când absorbantul se usucă din neatenţie, ca urmare a fluxului continuu de gaz proaspăt, sevofluranul se poate descompune şi produce hidrogen într-o reacţie exotermă. Generarea de hidrogen şi căldură ar fi putut fi responsabilă pentru incendiile raportate care au început în echipamentul anestezic.6 Alţi anestezici nu au avut aceeaşi problemă, dar toţi sunt monitorizaţi pentru produsele lor de degradare atunci când

sunt expuşi la absorbanţii de dioxid de carbon. Metaboliţii toxici ai anestezicelor inhalatorii, cum ar fi anionul fluor, sunt, de asemenea, o preocupare şi discutaţi în monografiile individuale ale medicamentelor.

Relaţiile structură-activitate ale anestezicelor generale volatile

Anestezicele de inhalare utilizate astăzi sunt protoxidul de azot, halotanul, izofluranul, desfluranul şi sevofluranul. Structurile chimice ale acestor compuşi şi unele de interes istoric pot fi văzute în Figura 22.1. Deşi este adevărat că nu există un singur farmacofor pentru anestezicele inhalatorii, structura chimică este legată de activitatea moleculei de medicament.

ALCAN/CICLOALCAN

Primele studii SAR efectuate independent de Meyer şi Overton în anii 1880 au arătat o corelaţie pozitivă distinctă între potenţa anestezică şi solubilitatea în ulei de măsline. Multe serii de compuşi confirmă această relaţie simplă, dar există excepţii de la model. Potenţa alcanilor, cicloalcanilor şi hidrocarburilor aromatice creşte direct proporţional cu numărul de atomi de carbon din structură până la un punct de limită.7 În seria n-alcanilor, numărul de limită este 10, n-decanul prezentând o potenţă anestezică minimă. În seria cicloalcanilor, numărul limită în majoritatea studiilor este de opt, ciclooctanul nu prezintă activitate anestezică la şobolan. Activitatea redusă a compuşilor dincolo de numărul lor limită ar putea fi rezultatul problemelor de a ajunge la locul de acţiune (tensiune redusă de vapori sau solubilitate ridicată a sângelui) sau incapacitatea de a se lega de locul de acţiune şi de a induce modificarea conformaţională necesară acţiunii anestezice.8

Cl F H

HCCOCH
ii i

Cl F H

Metoxifluran

F Br FFF FHH

FCCH HCCOCH FCCOCF

ii iii iii

F Cl Cl FF F CF3 H

Halotan Enfluran Sevofluran

FH

fCcoch
ii i

F Cl F

izofluran

Figura 22.1 • Structurile chimice ale agenţilor anestezici inhalatori.

Cicloalcanii sunt anestezice mai puternice decât analogul cu lanţ drept cu acelaşi număr de atomi de carbon. De exemplu, MAC al ciclopropanului la şobolani este de aproximativ o cincime din MAC al n-propanului.8

SERIA ALKANOL

seria de alcani seria de alcanoli

O creştere similară a potenţei cu creşterea lungimii carbonului a fost observată în seria n-alcanolului. În plus, n-alcanolul cu un anumit număr de atomi de carbon este mai puternic decât n-alcanul cu aceeaşi lungime a lanţului.9

EFECTUL HALOGENĂRII/HALOGENĂRII ETERULUI

Primele anestezice inhalatorii folosite la sfârşitul anilor 1800, dietileterul şi ciclopropanul au provocat laringospasme. Acești compuși erau, de asemenea, explozivi și inflamabili, necesitând o manipulare atentă. Studiile timpurii au descoperit că halogenarea eterilor a scăzut inflamabilitatea compușilor, le-a sporit stabilitatea și le-a crescut potența. Halogenii cu masă atomică mai mare au crescut potența în comparație cu halogenii cu masă atomică mai mică. De exemplu, înlocuirea fluorului din desfluran (CF2HOCFHCF3) cu un clor pentru a forma izofluran (CF2HOCClHCF3) a crescut potența de peste patru ori. În general, compușii eterici halogenați au provocat, de asemenea, mai puține laringospasme decât compușii nehalogenați. Din păcate, halogenarea a crescut, de asemenea, tendința medicamentelor de a provoca aritmii și/sau convulsii cardiace. Anestezicele inhalatorii utilizate în mod obișnuit sunt eterii sau hidrocarburile alifatice cu 2 până la 5 atomi de carbon.

Efectul halogenării compușilor alcani, cicloalcani și alcanolici a fost studiat pe larg pe modele animale. Pentru seria n-alcanilor, saturarea completă a alcanului cu fluor a abolit activitatea, cu excepția cazului în care n a fost egal cu unu.7 Când n a fost de 2 până la 4 atomi de carbon, cea mai mare potență a fost observată atunci când carbonul terminal conținea un hidrogen (CHF2(CF2)nCHF2). Când n a fost mai mare de 5 atomi de carbon, potența a scăzut în această serie. Potența compușilor dihidrogen (CH2F(CF)nCH2F) (n = 2-4) a fost mai mare decât compusul alcan nefluorurat echivalent. S-au găsit constatări similare pentru seria n-alcanol. Cei mai puternici n-alcanoli fluorurati au fost seria CHF2(CF2)nCH2OH, când n era între 2 și 5,7 Scăderea activității compușilor complet

fluorurati nu ar fi prezisă de ipoteza Meyer-Overton. Un alt fenomen interesant care nu urmează ipoteza Meyer-Overton poate fi găsit folosind izomerii structurali izofluran şi enfluran. (Fig. 22.1) Compuşii au o solubilitate similară în ulei, totuşi MAC pentru enfluran este mai mare decât MAC pentru izofluran (Tabelul 22.1). Stereoizomerii izofluranului (+) şi (-) au fost, de asemenea, izolaţi şi testaţi pentru potenţa anestezică la şobolani. Sa constatat că izomerul (+) este cu 53% mai puternic decât izomerul (-). Această observaţie nu ar fi prezisă pe baza ipotezei Meyer-Overton.

EFECT DE SATURAŢIE

Flexibilitatea moleculară a anestezicelor inhalatorii nu este necesară. Adăugarea de legături duble şi/sau triple la moleculele anestezice mici având 6 atomi de carbon sau mai puţin creşte potenţa.12

Mecanismul de acţiune al anestezicelor inhalatorii

Mecanismul de acţiune al anestezicelor inhalatorii nu este cunoscut. Cele mai multe teorii despre anestezicele inhalatorii lasă loc posibilităţii multiplelor mecanisme, receptori şi regiuni ale sistemului nervos (măduva spinării şi creierul) pentru a explica acţiunea lor. Se pare probabil ca moleculele individuale de anestezie să acţioneze cu potenţe diferite asupra receptorilor multipli care duc la stări clinice similare de anestezie. Unele dintre teoriile acţiunii anestezice sunt prezentate pe scurt mai jos.

TEORIA MEYER-OVERTON

După cum sa discutat, lucrările lui Meyer şi Overton din anii 1880 au arătat că a existat o corelaţie puternică între potenţa anesteziculuı şi solubilitatea acestuia în ulei de măsline. Această corelaţie este valabilă pentru un număr surprinzător de anestezice inhalatorii, dar nu explică mecanismul de acţiune al medicamentelor. Când s-a descoperit că membranele biologice sunt compuse în principal din lipide, munca lui Meyer şi Overton a fost extinsă pentru a oferi un mecanism de acţiune propus al anestezicelor inhalatorii. Şi anume că medicamentul liposolubil a perturbat cumva membrana biologică şi a produs anestezie. Această „ipoteză unitară" a condus la cercetări axate pe efectul anestezicelor asupra membranei lipidice. Anestezicele inhalatorii perturbă stratul dublu lipidic, dar nu este clar dacă efectuează suficiente modificări pentru a efectua semnalizarea celulară.13 Dacă solubilitatea lipidelor ar fi singurul factor pentru potenţa anestezică, atunci enantiomerii chirali ar avea aceleaşi potenţe ca şi log P-urile lor sunt identice. Acesta nu este cazul. Stereoizomerii izofluranului nu au aceeaşi potenţă in vivo (—20%), în ciuda faptului că au acelaşi efect asupra membranei lipidice.13 De asemenea, este clar că toate substanţele chimice lipofile nu sunt anestezice şi astfel teoria unitară a anesteziei nu poate explica în mod adecvat mecanismul de acţiune al anestezicelor inhalatorii.

INTERACŢIUNEA CU CANALEI DE IONE14

Anestezicele inhalate interacţionează cu diverse canale ionice pentru a influenţa activitatea electrică a celulelor şi răspunsul lor fiziologic. Cel mai studiat receptor asupra căruia

acţionează anestezicele inhalatorii este receptorul GABAa. Anestezicele inhalate îmbunătăţesc conductanţa ionilor de clorură în celulă şi astfel hiperpolarizează membrana celulară şi previn transmiterea impulsurilor. Acţionează la receptorul GABAA într-un mod similar cu benzodiazepinele, dar nu identic. Studiile de modelare moleculară bazate pe date de mutageneză şi proteine omoloage structural prezic existenţa unui situs de legare a anesteziculuiinhalat pe receptorul GABAa. Locul de legare este postulat a fi între al doilea şi al treilea segment transmembranar al subunităţilor receptorilor GABAa a1.15 Blocanţii canalelor de clor şi antagoniştii benzodiazepinei prezintă doar un efect mic asupra potenţei anestezicelor, astfel încât potenţarea GABAa nu poate explica universal mecanismul lor de acţiune.13. receptori.

Anestezicele inhalatorii sunt, de asemenea, propuse pentru a inhiba activitatea canalului sinaptic excitator al receptorilor neuronali nicotinici de acetilcolină, receptorilor de glutamat (N-metil-D-aspartat [NMDA] şi acidul propionic a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol propionic [AMPA]), canale de sodiu şi canale cardiace, canale de calciu şi potasiu neuro-voltatic receptori de rianodină. Multitudinea de canale de receptor care sunt afectate în diferite grade de anestezice inhalatorii specifice conduce la teoria actuală că receptorii multipli sunt ţinte ale anestezicelor volatile şi nicio interacţiune unică receptor-medicament nu poate explica pe deplin mecanismul lor de acţiune.

Monografii de anestezie generală, inclusiv produse individuale

Reacţii adverse

Structurile chimice ale agenţilor anestezici inhalatori sunt prezentate în Figura 22.1.

OXID DE AZOTO

Protoxidul de azot este un gaz la temperatura camerei şi este furnizat ca lichid sub presiune în cilindri metalici. Protoxidul de azot este un „anestezic disociativ” şi provoacă uşoară euforie şi halucinaţii. Potenţa scăzută a protoxidului de azot (MAC = 104%) împiedică utilizarea sa singur pentru anestezie chirurgicală. Pentru a-l folosi ca unic agent anestezic, pacientul ar trebui să respire N2O pur cu excluderea oxigenului. Această situaţie ar provoca în mod evident hipoxie şi ar putea duce la moarte. Protoxidul de azot poate inactiva metionin sintaza, o enzimă dependentă de B12 necesară pentru sinteza ADN-ului şi, prin urmare, trebuie utilizat cu prudenţă la pacientele însărcinate şi cu deficit de B12. Protoxidul de azot este, de asemenea, solubil în gazele închise care conţin spaţii corporale şi poate determina lărgirea acestor spaţii atunci când este administrat, ducând posibil la apariţia unor apariţii adverse (urechea medie oclusă, distensie intestinală, pneumotorax). Protoxidul de azot este un anestezic popular în stomatologie, unde este denumit în mod obişnuit „gazul râd”. Este utilizat în combinaţie cu anestezice mai puternice pentru anestezia chirurgicală şi rămâne un drog de abuz recreaţional.16 Protoxidul de azot suferă puţin sau deloc un metabolism.3

HALOTAN

Halotanul este un etan neinflamabil, nepungent, volatil, lichid, halogenat (F, Cl şi Br) (bp = 50°C), introdus în 1956. Halotanul poate creşte frecvenţa cardiacă, poate provoca aritmii cardiace, creşte fluxul sanguin cerebral şi creşte presiunea intracraniană. HBr, CI, Br şi fosgen (COCI2). Pentru a preveni oxidarea este ambalat în sticle de chihlimbar cu o concentraţie scăzută de timol (0,01%) ca stabilizator. Medicamentul are o potenţă mare (MAC = 0,75%), un coeficient de partiţie sânge:gaz de 2,4 şi o solubilitate adipoasă ridicată. Halotanul suferă atât procese reductive, cât şi oxidative, până la 20% din doză fiind supusă metabolismului (Fig. 22.2).18 Metabolitul clorură de trifluoracetil este electrofil şi poate forma legături covalente cu proteinele ducând la răspunsuri imune şi hepatită cu halotan la expunerea ulterioară la halotan. Hepatita cu halotan este rară, cu 1 caz raportat la fiecare 6.000 până la 35.000 de pacienţi expuşi.17,18

Utilizarea anestezicelor inhalatorii şi a halotanului în special poate produce hipertermie malignă (MH) la indivizii susceptibili genetic. Aceasta are ca rezultat o creştere a temperaturii corpului, tahicardie, tahipnee, acidoză şi rabdomiloliză. MH este rezultatul eliberării excesive de calciu din reticulul sarcoplasmatic (SR). Pacienţii cu o mutaţie moştenită a receptorului de rianodină (RYR1), care este localizat în SR, prezintă un risc crescut de a dezvolta MH atunci când sunt expuşi la un agent declanşator anestezic inhalat. Tratamentul presupune întreruperea agentului anestezic, răcire rapidă, dantrolen sodic intravenos şi măsuri de susţinere. S-a raportat că MH apare cu toţi agenţii anestezici şi cu succinilcolină, un blocant neuromuscular depolarizant. Combinaţia de halotan şi succinilcolină pare să declanşeze o mare măsură a episoadelor de MH. Pacienţii cu antecedente familiale de MH pot fi testaţi genetic pentru susceptibilitatea MH prin testul de contractură cu cofeină-halotan. Acest test este invaziv, necesitând o bucată de muşchi scheletic pentru a se efectua şi este costisitor, costând aproximativ 5.000 USD (cost în 2008). Screeningul genetic molecular neinvaziv este în curs de dezvoltare.19

METOXIFLURAN

Metoxifluranul este un lichid volatil (bp = 105°C) cu un coeficient de partiţie ridicat sânge:gaz şi, prin urmare, o inducţie lentă şi o recuperare prelungită.20 Aproximativ 75% din medicament este supus metabolismului producând ioni de dicloracetat, difluormetoxiacetat, oxalat şi fluor. Concentraţia de fluor anorganic intrarenal, ca urmare a defluorării renale, poate fi responsabilă pentru nefrotoxicitatea observată la metoxifluran. Atât concentraţia de F generată, cât şi durata pentru care a rămas crescută au fost factori în dezvoltarea nefrotoxicităţii metoxifluranului.21 Metoxifluranul a fost eliminat de pe piaţa din SUA în 2000 datorită unor alternative mai sigure. Atât izofluranul, cât şi enfluranul produc mai puţini ioni de fluor în timpul metabolismului decât metoxifluranul.

ENFLURANE

Enfluranul este un lichid volatil (bp = 56,5°C) cu un coeficient de partiţie sânge: gaz de 1,8 şi un MAC de 1,68%. Aproximativ 2% până la 8% din medicament este metabolizat în principal la carbonul clorofluormetil. Se produce puţin acid clorofluoracetic sugerând un metabolism minor la carbonul difluormetil. Difluorometoxidifluoracetatul şi ionul de fluor

au fost raportate ca metaboliţi. Enfluranul poate creşte ritmul cardiac, poate provoca aritmii cardiace, creşte fluxul sanguin cerebral şi creşte presiunea intracraniană, dar toate într-un grad mai mic decât halotanul. A provocat activitate convulsivă tonico-clonică la pacienţi atunci când este utilizat în concentraţii mari sau în perioadele hipocarbice profunde. De aceea, enfluranul nu este recomandat pacienţilor cu tulburări convulsive.22

ISOFLURANE

Izofluranul este un lichid volatil (bp = 48,5°C) cu un MAC de 1,15, un coeficient de partiţie sânge:gaz de 1,43 şi o solubilitate ridicată în grăsime. Izofluranul este un izomer structural al enfluranului. Este un iritant respirator cunoscut, dar mai puţin decât desfluranul. Aproximativ 0,2% din medicamentul administrat suferă metabolism, restul este expirat nemodificat. Metabolizarea izofluranului produce niveluri scăzute de ion fluorură nefrotoxic, precum şi un compus trifluoracetilant potenţial hepatotoxic (Fig. 22.3).23 Concentraţiile relativ scăzute ale acestor compuşi au dus la riscuri foarte scăzute de hepatotoxicitate şi nefrotoxicitate. Nu s-au raportat convulsii cauzate de izofluran şi au fost raportate doar creşteri tranzitorii ale frecvenţei cardiace.

DESFLURANE

Desfluranul este un lichid neinflamabil, incolor, foarte volatil, ambalat în flacoane de culoare chihlimbar. Punctul de fierbere este de 22,8°C şi necesită un vaporizator special conceput pentru desfluran. Producătorul afirmă că flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei. Desfluranul are un coeficient de partiţie sânge:gaz de 0,42, un MAC de 7,3% şi un coeficient de partiţie ulei:gaz de 18,7. Coeficientul scăzut de partiţie sânge:gaz duce la timpi de inducţie rapidi şi timpi scurti de recuperare. Desfluranul nu este recomandat pentru anestezia de inducţie la copii din cauza incidenţei mari a laringospasmelor (50%), tusei (72%), ţinerii respiraţiei (68%) şi creşterii secreţiilor (21%).24 Desfluranul poate produce o scădere dependentă de doză a tensiunii arteriale, iar concentraţiile care depăşesc 1 MAC pot determina creşteri tranzitorii ale frecvenţei cardiace. Desfluranul poate reacţiona cu absorbanţii de dioxid de carbon deshidrataţi pentru a produce monoxid de carbon care poate duce la niveluri crescute de carboxihemoglobină.24

Desfluranul este metabolizat minim, mai puţin de 0,02% din doza administrată fiind recuperată ca metaboliţi urinari. Desfluranul produce o cantitate minimă de ioni de fluor liber şi foarte puţin acid trifluoracetic şi nu s-a raportat că provoacă leziuni renale sau hepatice.

SEVOFLURANE

Sevofluranul este un lichid volatil, neînţepător, neinflamabil şi neexploziv, cu un punct de fierbere de 58,6°C. Coeficientul de partiţie sânge:gaz este 0,65, coeficientul de partiţie ulei:gaz este 50, iar MAC este de 2,1%. Sevofluranul reacţionează cu adsorbanţii de dioxid de carbon deshidrataţi, pentru a produce compuşi (A şi B) cu toxicitate cunoscută (Fig. 22.4). Tipul de absorbant de CO2 utilizat, temperatura absorbantului şi durata de expunere pot influenţa gradul în care sevofluranul se descompune.25 Produsul major de

descompunere, compusul A, pentafluoroizopropenil fluorometil eter, (PIFE, C4H2F6O) a fost studiat pe larg.25 Compusul A este nefrotoxic şi nefrotoxic şi primatetic în şobolani. Oamenii.26-28 După cum sa discutat anterior în cadrul stabilității anestezicelor inhalatorii, descompunerea sevofluranului de către absorbanţii de CO2 generează căldură şi a dus la incendii sporadice în sala de operație.5,29

F OHF FOF ©

HCCCCF * HCOCCF +Cl

. F ci FJ FF

izofluran

minor

[O]

F

c=o

F

OHF

HC-CF

ci F

HC-CF

F

+ Cl

H2O

CO2 + 2F°

Figura 22.3 • Metabolismul izofluranului.

DE

HO-CCF

F

FHH
FCCOCF

F Cf3 H

Sevofluran

CYP2E1 [O]

produse de degradare datorate absorbantilor de CO2

H

F OCF

\ 'i

0=0 H

F CF3

"Compusul A"

FHH fccocf + F Cf2 H

OCH3

"Compusul B"

F OH H

fCCoCf

F Cf3 H

F OH

FCCH +

F CF3

O-glucuronidare

Figura 22.4 • Metabolismul sevofluranului şi instabilitatea chimică.

Aproximativ 5% până la 8% din doza administrată de sevofluran este metabolizată la om de către CYP2E1 în hexafluoroizopropanol, CO2 şi ion fluorură potenţial nefrotoxic. (Fig. 22.4).27,30,31 Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru creşterea nivelurilor de azot ureic din sânge (BUN) şi creatină, deoarece nivelurile ridicate de ioni de fluor şi îngrijorările legate de expunerea la Compus A pot induce toxicitate renală. Sevofluranul a fost studiat la un număr mic de pacienţi cu insuficienţă renală preexistentă (creatina > 1,5 mg/dL). Nivelurile creatininei au crescut la 7% dintre pacienţii cu insuficienţă renală şi producătorul recomandă ca aceasta să fie utilizată cu precauţie la această populaţie de pacienţi.32 Pentru a reduce potenţiala toxicitate la om, utilizarea sevofluranului trebuie limitată la mai puţin de 2 ore MAC.17

S-a demonstrat că sevofluranul provoacă modificări epileptice la EEG şi au fost raportate cazuri de convulsii în timpul intervenţiilor chirurgicale, în special la copii.33

XENON

Xenonul este un gaz inert care este neinflamabil şi neexploziv. Învelişul exterior al xenonului este complet, astfel încât nu este un compus extrem de reactiv care nu caută, nici donează electroni moleculelor biologice. În ciuda statutului său „inert", xenonul s-a dovedit că interacţionează cu moleculele biologice prin formarea unui dipol indus în prezenţa unui situs cationic.34 Un dipol indus ar putea rezulta şi dintr-o interacţiune cu un alt dipol trecător format la locul de legare propus pentru a forma un dipol indus de dipol indus sau forţa de dispersie Londra.

Coeficientul scăzut de partiţie sânge:gaz (0,12) duce la debut şi recuperare rapidă, dar potenţa este scăzută cu un MAC de 71%. Gazul xenon este produs în cantităţi mici şi în prezent este costisitor de obţinut. Incidenţa scăzută a efectelor secundare raportate, lipsa preocupărilor legate de mediu (nu va contribui la distrugerea stratului de ozon) şi absenţa metaboliţilor fac xenonul un anestezic interesant pentru dezvoltare.36,37 Xenonul este testat în Japonia şi Europa în prezent şi dacă este dezvoltat un circulator anestezic cu sistem închis, care poate recaptura preocuparea fiscală expirată, poate provoca xenonul. Au fost acordate brevete în Statele Unite pentru echipamentele anestezice cu xenon.

Alt general injectabil

ANESTEZICE

Anestezia generală include utilizarea anestezicelor inhalatorie descrise anterior în acest capitol şi a multor medicamente intravenoase utilizate în timpul procedurilor chirurgicale. Cititorul este trimis la alte capitole din acest manual pentru informaţii despre benzodiazepine (Capitolul 12), barbituricele (Capitolul 12) şi blocanţii neuromusculari (Capitolul 17). Vor fi acoperite trei medicamente suplimentare care sunt utilizate exclusiv pentru efectele lor anestezice: propofol, etomidat şi ketamina.

Propofol

Propofol

Propofolul este un sedativ-hipnotic injectabil utilizat pentru inducerea şi menţinerea anesteziei sau sedării. Propofolul este doar uşor solubil în apă cu un coeficient de partiţie octanol/apă de 6.761:1; astfel, este formulat ca o emulsie ulei-în-apă. Componenta grăsime a emulsiei constă din ulei de soia, glicerol şi lecitină din ou. pKa al propanolului hidroxil este 11, iar emulsia injectabilă are un pH de 7 până la 8,5. Formulările conţin fie acid etilendiaminotetraacetic disodic (EDTA) (0,005%), fie metabisulfit de sodiu pentru a

întârzia creşterea microorganismelor. EDTA este un chelator de metale, iar pacienţii cărora li se administrează propofol care conţine EDTA pentru perioade lungi de timp excretă mai mult zinc şi fier în urină.38 Consecinţa clinică a acestui lucru nu este cunoscută, dar producătorul recomandă să se ia în considerare o vacanţă de medicamente sau suplimentarea cu zinc după 5 zile de terapie. sulfiţii, în special pacienţii astmatici, trebuie să evite această formulare.40 Trebuie urmată tehnica aseptică şi porţiunile neutilizate ale medicamentului trebuie aruncate în conformitate cu

CH3 OH CH3 %|u

CH3

oso3h

Figura 22.5 • Metabolismul propofolului.

instrucţiunile producătorului pentru a preveni contaminarea microbiană şi posibila sepsis.

Deşi nu are legătură chimică cu anestezicele inhalatorii, propofolul s-a dovedit a fi un modulator pozitiv al receptorului GABAA. Locul de legare a GABAA este diferit de cel de legare a benzodiazepinei, iar legarea propofolului nu este inhibată de antagonistul benzodiazepinelor flumazenil.41 Se crede că situsul de legare a propofolului se află pe subunitatea p. Propofolul activează direct curenţii de Cl la receptorii de glicină, receptorul inhibitor spinal predominant. Spre deosebire de multe anestezice generale volatile, propofolul nu îmbunătăţeşte funcţia receptorilor serotoninei 5-HT3 şi acest lucru poate explica incidenţa sa scăzută a greaţei şi vărsăturilor postoperatorii.42 Propofolul nu prezintă proprietăţi analgezice, dar nu creşte sensibilitatea la durere, cum ar fi unele barbiturice.43 Propofolul determină o scădere a tensiunii arteriale şi o scădere de trei ori dependentă de doză a inimii şi o scădere de trei ori a frecvenţei cardiace triglicidelor. concentratii dupa 7 zile de la administrare.40

Propofolul este metabolizat rapid şi extensiv, 88% dintr-o doză administrată intravenoasă marcată cu 14C apărând în urină sub formă de conjugate. Mai puţin de 2% din doză se găseşte nemodificată în fecale şi mai puţin de 0,3% se găseşte nemodificată în urină (Fig 22.5). La treizeci de minute după administrarea dozei marcate cu 14C, 81% din radioactivitate a fost sub formă de metaboliţi.43 Propofolul are un debut rapid de acţiune (timp de circulaţie de la braţ la creier) şi un timp de recuperare rapid.

Etomidat

Etomidatul este un imidazol carboxilat destinat inducerii anesteziei generale. Este comercializat ca izomerul R (+) mai puternic. Se crede că îşi exercită efectul anestezic prin modularea pozitivă a receptorului GABAA.44 Nu este solubil în apă şi este disponibil în Statele Unite sub formă de soluţie de 2 mg/mL care conţine propilenglicol 35% v/v şi în Europa sub formă de ulei de soia şi formula de trigliceride cu lanţ mediu45,46. iritaţia ţesutului vascular.46 O incidenţă mare a mişcărilor muşchilor scheletici a fost observată la aproximativ 32% dintre pacienţi după injectarea cu etomidat. În literatură se găsesc, de asemenea, cazuri de convulsii.47 Administrarea etomidatului are un efect redus asupra debitului cardiac, circulaţiei periferice sau pulmonare. Studiile au descoperit că etomidatul, chiar şi după o singură doză, reduce nivelurile plasmatice de cortizol şi aldosteron. Etomidatul nu trebuie utilizat la pacienţii cu sepsis sever deoarece s-a demonstrat că insuficienţa suprarenală creşte riscul de deces la aceşti pacienţi.48 Acesta este probabil un rezultat al inhibării enzimei 11 ^-hidroxilazei. Etomidatul trebuie utilizat pentru inducerea anesteziei numai atunci când beneficiile cardiace depăşesc riscurile asociate cu insuficienţa suprarenală.

Etomidatul este distribuit rapid în majoritatea organelor din organism după administrarea intravenoasă, iar concentraţiile tisulare sunt egale şi uneori depăşesc concentraţiile plasmatice. Solubilitatea în lipide a medicamentului îi permite să pătrundă rapid în creier, cu concentraţii maxime care apar în decurs de 1 minut de la administrare. Etomidatul este metabolizat rapid în plasmă şi ficat prin esteraze. Aproximativ 75% din medicament este eliminat prin urină ca ester inactiv hidrolizat acid carboxilic.49

Ketamina

Ketamina

Ketamina este formulată ca o soluţie acidă, pH 3,5 până la 5,5, disponibilă cu sau fără conservant de clorură de benzetoniu 0,1 mg/mL. Ketamina este comercializată ca amestec racemic şi unele proprietăţi ale izomerilor individuali au fost elucidate.50 Ketamina este un agent cu acţiune rapidă care poate fi utilizat pentru inducţie, utilizat ca agent unic pentru anestezia generală sau combinat cu alţi agenţi. Spre deosebire de mecanismul de acţiune propus pentru majoritatea anesteziceлor, ketamina nu acţionează la receptorul GABAA. Ketamina acţionează ca un antagonist necompetitiv la glutamatul, receptorul NMDA, un receptor nespecific al canalului ionic. Receptorul NMDA este localizat în tot creierul şi conţine patru locuri de legare bine studiate. Locul de legare primar leagă L-glutamatul, NMDA şi aspartatul. Locul alosteric leagă glicina, ceea ce facilitează legarea primară a ligandului. Există, de asemenea, un loc de legare a magneziului care blochează fluxul de ioni prin canal şi un loc de legare a fenciclidinei (PCP) care blochează canalul ionic atunci când este ocupat. Se crede că ketamina se leagă de situsul PCP într-o manieră stereoselectivă şi

blochează fluxul de ioni în canal.51 Prin blocarea fluxului de ioni de calciu în celulă, ketamina previne calciul.

concentrarea din construirea şi declanşarea transmisiilor sinaptice excitatorii în creier şi măduva spinării.

Ketamina determină o creştere tranzitorie a tensiunii arteriale după administrare şi este contraindicată la pacienţii pentru care o creştere semnificativă a tensiunii arteriale ar constitui un pericol grav. De asemenea, s-a descoperit că ketamina se leagă de receptorii opioizi mu, delta şi kappa, precum şi de receptorii sigma. Ketamina S(+) este de două până la trei ori mai puternică decât ketamina R(—) ca analgezic.51 Ketamina are efecte diferite la doze diferite asupra receptorilor opioizi, iar utilizarea ketaminei ca analgezic postoperator sau pentru durerea cronică necesită mai mult studiu.52,53.

Ketamina este clasificată drept „anestezic disociativ", iar manifestările psihologice în timpul apariţiei anesteziei apar la 12% dintre pacienţi. Acestea variază de la stări plăcute de vis la halucinaţii vii şi delir. Durata este de obicei de numai câteva ore, dar pacienţii au raportat recidive care au loc până la 24 de ore postoperator. Incidenţa acestui fenomen pare să fie mai mică la copiii cu vârsta mai mică de 16 ani şi la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani. Ca şi alte anestezice disociative, ketamina este abuzată pentru efectele sale halucinatorii. Cea mai mare parte a ketaminei utilizate ilegal provine din surse legitime furate, în special din clinicile veterinare sau introduse ilegal din Mexic.54

Ketamina este metabolizată prin N-demetilare pentru a forma principalul metabolit norketamină. Norketamina are aproximativ o treime din potenţa compusului de bază. Căile metabolice minore includ hidroxilarea inelului ciclohexanonei; hidroxilarea urmată de conjugarea glucuronidelor şi hidroxilarea urmată de deshidratarea la derivatul ciclohexenonului (Fig. 22.6).55,56.

0ANESTEZICELE LOCALE

Medicamentele clasificate ca anestezice locale inhibă conducerea potenţialelor de acţiune în toate fibrele nervoase aferente şi eferente. Astfel, durerea şi alte senzaţii nu sunt transmise eficient la creier, iar impulsurile motorii nu sunt transmise eficient muşchilor. Anestezicele locale au diverse utilizări clinice pentru a trata durerea acută sau cronică sau pentru a preveni senzaţia de durere în timpul procedurilor. Pentru a înţelege mecanismul de acţiune al anestezicelor locale, o introducere în fiziologia fibrelor nervoase şi transmiterea senzaţiei de durere este discutată pe scurt mai jos.

Fiziologia fibrelor nervoase şi a neurotransmisiei

Sistemul nervos funcţionează pentru a primi stimularea şi transmite stimulul prin celulele nervoase sau neuroni. Un neuron este o singură celulă compusă de obicei dintr-un corp celular conectat printr-un axon la terminalul axonului (Fig. 22.7). Terminalul axonal este componenta presinaptică a sinapsei nervoase şi poate conţine neurotransmiţători gata să fie eliberaţi la primirea unui „mesaj" cu potenţial de acţiune. Axonul

lungimea variază de la câţiva milimetri la un metru sau mai mult. Majoritatea axonilor sunt prea lungi pentru a transmite semnalul către terminal, care se termină prin difuzie chimică simplă. Astfel, mesajul primit de corpul celulei neuronale este transmis ca un impuls electric către terminalul axon. Impulsul electric este generat cel mai adesea la dealul axonului, regiunea corpului celular unde iese axonul. Impulsul electric este condus de modificările potenţialului electric de-a lungul membranei neurale. Rata cu care mesajul este transmis în jos pe axon depinde de grosimea axonului şi de prezenţa sau absenţa mielinei. Axonul poate fi gol sau poate fi înconjurat de membrana unei celule gliale care formează o teacă de mielină (Fig. 22.8). Între tecile de mielină se află zone ale membranei axonale care sunt nemielinice, aceste zone goale sunt numite nodurile lui Ranvier. Nodurile lui Ranvier permit impulsului nervos să sară de la nod la nod pe lungimea axonului pentru a creşte viteza de conducere a potenţialului de acţiune (Fig. 22.9). La neuronii nemielinizaţi, modificarea potenţialului electric al unei părţi a membranei determină o modificare a potenţialului electric al membranei adiacente, astfel impulsul se mişcă de-a lungul axonului mai lent. Impulsurile nervoase se deplasează cu viteze de până la 120 m/s în axonii mielinizaţi şi 10 m/s în axonii nemielinizaţi.

Diferenţa de potenţial electric dintre suprafeţele interioare şi exterioare ale membranei celulare este rezultatul mişcării ionilor de-a lungul membranei. În repaus, majoritatea neuronilor au un potenţial de repaus de aproximativ -70 mV. Aceasta înseamnă că interiorul neuronului conţine mai multe sarcini anionice decât partea externă. Ionii care se deplasează prin membrana nervoasă şi contribuie la cea mai mare parte a potenţialului electrochimic sunt Ca2+, Na+, K+ şi Cl. Pentru ca o celulă nervoasă să transmită un impuls, sarcina internă trebuie să crească cu aproximativ 20 mV până la —50 mV, pragul de declanşare pentru o celulă nervoasă. Dacă această depolarizare iniţială atinge pragul de declanşare, se va genera un potenţial de acţiune. În timpul unui potenţial de acţiune, sarcina internă va creşte rapid la aproximativ +35 mV şi membrana este acum depolarizată. Acest vârf este urmat rapid de hiperpolarizarea membranei, la sub -70 mV, urmată de revenirea membranei la potenţialul de repaus (Fig. 22.10). Generarea potenţialului de acţiune de la dealul axonului până la capătul terminal al nervului poate duce la eliberarea de neurotransmiţători care traversează fanta sinaptică pentru a transmite „mesajul” neuronului sau organului ţintă adiacent.

Permeabilitatea ionilor membranei neuronale în timpul unui potenţial de acţiune

Prin definiţie, potenţialul de membrană este diferenţa de polaritate a interiorului celulei în comparaţie cu exteriorul celulei, cu exteriorul celulei setat în mod convenţional la 0 mV. În timpul unui potenţial de acţiune, potenţialul de membrană se modifică de la -70 la +35 mV. Exact cum îşi schimbă o membrană potenţialul electric? Îşi schimbă potenţialul prin mişcarea ionilor. Pentru ca un ion să se deplaseze de pe o parte a membranei lipofile pe cealaltă, trebuie să treacă printr-un canal. Există multe canale proteice specializate care îşi pot schimba configuraţia tridimensională pentru a permite ionilor să curgă. Dacă ionul se mişcă cu gradientul său de concentraţie, poate difuza pur şi simplu printr-un canal deschis,

nu ar fi necesară nicio energie. Pentru ca un ion să se mişte împotriva gradientului electric, este necesară energie şi canalele sunt, prin urmare, cuplate la pompe ATP.

Axolema este mai permeabilă la ionii K+ decât la ionii Na+. Aceşti ioni difuzează în afara neuronului prin aşa-numitele canale de scurgere de potasiu, a căror deschidere nu pare să necesite o schimbare specifică a membranei. Mişcarea ionilor K+ este determinată de concentraţie; Ionii K+ se deplasează din interiorul neuronului, unde concentraţia este mare, către lichidul extracelular, unde concentraţia este mai mică. Această tendinţă a ionilor K+ de a se scurge din neuron (condusă de gradientul de concentraţie) este echilibrată într-o oarecare măsură printr-o mişcare limitată a ionilor K+ înapoi în neuron, atât prin difuzie prin canalele K+, cât şi prin mecanisme de transport active, cum ar fi pompa ATPazei de sodiu/potasiu. Aceste mişcări ale K+ au ca rezultat o diferenţă de potenţial de-a lungul membranei, care contribuie major la potenţialul de echilibru care există între feţele opuse ale unei membrane biologice într-o celulă normală în repaus cu o pompă de sodiu pornită.

Depolarizarea iniţială a neuronului (Fig. 22.10) a fost arătată de Hodgkin şi Huxley în 1953 ca fiind un rezultat al mişcării crescute a Na+ în neuron, care este urmată aproape imediat de mişcarea crescută a ionilor K+ în afara neuronului. Se crede că potenţialul de acţiune este declanşat de o stimulare care determină o deplasare momentană a potenţialului de membrană a unei mici secţiuni a membranei la o valoare mai puţin negativă (depolarizarea membranei). Acest lucru determină deschiderea canalelor de Na+ în această secţiune a membranei, ceea ce permite Na+ să intre în celulă. Acest proces depolarizează şi mai mult membrana, până când potenţialul de acţiune atinge o valoare critică (pragul de ardere), când declanşează deschiderea unui număr mare de canale Na+ adiacente, astfel încât ionii Na+ inundă în axon. Acest proces continuă până când potenţialul de membrană al acestei secţiuni de membrană atinge potenţialul de echilibru pentru ionii Na+ când celula este în repaus. În acest moment, toate canalele Na+ ale membranei ar trebui să fie permanent deschise. La această situaţie nu se ajunge însă, deoarece fiecare canal are un mecanism de închidere automată care funcţionează chiar dacă membrana celulară este încă depolarizată. Odată închis, canalul ionic nu se poate deschide din nou până când potenţialul de membrană din vecinătatea sa revine la valoarea sa negativă iniţială, care este determinată de scurgerea ionilor K+ din neuron prin canalele K+. Hodgkin şi Huxley au arătat că o membrană devine mai permeabilă la ionii K+, la o fracţiune de milisecundă după ce canalele de Na+ au început să se deschidă. Ca urmare, ionii K+ curg din neuron, ceea ce reduce potenţialul electric al membranei şi, astfel, la vârful potenţialului de acţiune, potenţialul de membrană are o valoare de aproximativ + 40 mV. Mişcarea ionilor K+ în afara axonului, cuplată cu închiderea automată a canalelor de sodiu şi acţiunea mai lentă a pompei ATPazei de sodiu/potasiu care transportă 3 ioni Na+ din neuron pentru fiecare 2 ioni K+ în neuron, are ca rezultat un flux net de ioni pozitivi din neuron. Acest lucru hiperpolarizează pentru scurt timp membrana şi face ca potenţialul membranei să scadă sub potenţialul său de repaus. Pe măsură ce canalele de sodiu se închid şi ionii K+ curg înapoi în axon, potenţialul membranei revine la valoarea sa de repaus. Întregul proces de depolarizare şi repolarizare se realizează în mod normal în 1 milisecundă.

Structura şi funcţia canalului de sodiu legat de ligand

Pe baza studiilor de mutaţii şi a studiilor de electrofiziologie, apare o imagine tridimensională care leagă structura canalului de sodiu cu funcţia sa. Canalul de sodiu este o proteină complicată cu mai multe secţiuni polipeptidice care sunt responsabile pentru funcţiile specifice ale canalului. Canalul trebuie (a) să fie selectiv pentru ionii de sodiu, (b) să poată detecta şi apoi să se deschidă atunci când membrana este uşor depolarizată, (c) să poată detecta şi apoi să se închidă când membrana devine hiperpolarizată şi (d) să se transforme într-o stare de repaus gata să se depolarizeze din nou. În prezent, se lucrează mult la toate aceste funcţii ale canalului de sodiu.

Canalul de sodiu al creierului mamiferelor este format dintr-o subunitate a şi una sau mai multe [3 subunităţi auxiliare (Fig. 22.11-22.12). Subunitatea a este compusă din patru domenii (DI-DIV) care se pliază pentru a face porul prin care trec ionii de sodiu. Fiecare dintre cele patru domenii este compus din şase segmente elicoidale transmembranare (S1-S6). Cele 3 subunităţi sunt implicate în cinetica şi dependenţa de tensiune a deschiderii şi închiderii canalului de sodiu. Cele 3 subunităţi au domenii extracelulare mari cu multe situsuri de glicozilare şi un singur segment transmembranar.57

Canalul de sodiu conţine aminoacizi specifici care acţionează ca un filtru de selectivitate, permiţând doar ionilor de sodiu să treacă prin canal. Aminoacizii care alcătuiesc filtrul de selectivitate al unui canal ionic sunt denumiţi regiunea P. Canalele de sodiu au o regiune P care dă specificitate ionilor de sodiu, în timp ce canalele de potasiu şi calciu au propriile lor regiuni P care conferă selectivitate pentru ionii respectivi. Filtrul de selectivitate al canalului de sodiu este compus din două inele formate din aminoacizi din cele patru domenii omoloage (DI-DIV). Primul inel este compus în întregime din aminoacizi încărcaţi negativ. Cu aproximativ doi până la trei aminoacizi mai adânc în por, se găseşte al doilea inel. Al doilea inel al regiunii P a canalului de sodiu este compus din secvenţa de aminoacizi DEKA (Asp Glu Lys Ala), în timp ce regiunea P a unui canal de calciu este EEEE (Glu Glu Glu Glu). aminoacizii filtrului de selectivitate au putut fi neutralizaţi (COO COOH) şi conductivitatea ionică a scăzut.58

Canalul de sodiu trebuie de asemenea să poată schimba conformaţiile ca răspuns la mici modificări ale potenţialului membranei. Cum detectează canalele de sodiu schimbările de tensiune şi apoi îşi schimbă forma ca răspuns la acestea? Unităţile de detectare a tensiunii ale canalelor de sodiu sunt segmentele S4 ale subunităţii a. Aceste segmente conţin aminoacizi încărcaţi pozitiv la fiecare al treilea reziduu. Se postulează că segmentele S4 se mişcă ca răspuns la modificarea potenţialului local de membrană şi provoacă o modificare conformaţională ulterioară care deschide poarta canalului de sodiu, permiţând astfel sodiului să curgă înăuntru.60 Senzorii de tensiune S4 sunt, de asemenea, responsabili pentru producerea modificărilor conformaţionale ale receptorului care închid canalul la conductanţa sodiului. Se studiază exact modul în care apar modificările conformaţionale (Fig. 22.12).

Mai în jos în porul canalului de sodiu, dincolo de filtrul de selectivitate se află locul presupus de legare a anesteziculuí local (Fig. 22.13). Studiile de mutageneză direcţionată la locul şi studiile de modelare moleculară sugerează că legarea anesteziculuí local implică interacţiuni multiple. Azotul încărcat pozitiv al moleculei de anestezic local poate forma o interacţiune cation-electron cu un reziduu de fenilalanină din domeniul DIVS6.61,62 Inelul aromatic al anesteziculuí poate interacţiona şi cu un aminoacid tirozin din domeniul DIVS6. Se crede că situsul presupus de legare a anesteziculuí local implică subunităţile S6 ale domeniilor a DI, DIII şi DIV. Aminoacizii exacti implicaţi depind de sursa şi de starea canalului de sodiu studiat. Aceste studii sugerează, de asemenea, că azotul încărcat pozitiv al anesteziculuí local se poate afla în centrul porului pentru a crea o forţă de repulsie electrostatică care, pe lângă blocul steric, ar împiedica trecerea ionilor de sodiu prin por (Fig. 22.13).57

Figura 22.12 • Mecanismul de inactivare a canalelor de sodiu. Mecanismul capacului cu balamale. Bucla intracelulară care conectează domeniile III şi IV ale canalului de sodiu este descrisă ca formând un capac articulat cu fenilalanina critică (F1489) în cadrul motivului IFM prezentat ocluzând gura porului în timpul procesului de inactivare. Cercurile reprezintă spiralele transmembranare. (Retipărit de la Catterall, WA: Ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. Neuron, 26:13-25, 2000, cu permisiunea lui Elsevier.)

+H®

^H®

Extracelular

Poartă

Intracelular

Poartă

+ JD, CQ

+ O

+ C/3

+3

+ 8

+

+

+

+

+

+

+

+

Figura 22.13 • Mecanismul de acţiune propus al anestezicelor locale:

(A) Calea hidrofobă în celula nervoasă, (B) Calea hidrofobă la locul de legare, (C) Calea hidrofilă din interiorul celulei nervoase la locul de legare. (Adaptat cu permisiunea lui Hille, B.: Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. J. Gen. Physiol. 69:497-515, 1977 and Strichartz, G., et al.: Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured clinica tampon octanols. Anesth Analg. 71:158-170, 1990.)

Mecanismul de acţiune al

Anestezice locale

Se crede că mecanismul de acţiune al anestezicelor locale este prin efectele lor de blocare a canalelor de sodiu. Medicamentul anestezic local se leagă de canal într-o zonă chiar dincolo de filtrul de selectivitate sau regiunea P (Fig. 22.13). Când anestezicul local se leagă, acesta blochează trecerea ionilor de sodiu în celulă şi astfel blochează formarea şi propagarea potenţialului de acţiune. Acest lucru blochează transmiterea mesajului de „durere" sau chiar „atingere" la creier. Capacitatea unui anestezic local de a bloca potenţialele de acţiune depinde de capacitatea medicamentului de a pătrunde în ţesutul din jurul nervului vizat, precum şi de capacitatea medicamentului de a accesa locul de legare pe canalul de sodiu.

Anestezicele locale nu accesează locul de legare prin intrarea în canalul de sodiu din exteriorul neuronului. Moleculele sunt prea mari pentru a trece prin filtrul de selectivitate. Când anestezicele locale sunt sintetizate cu o încărcare permanentă, cum ar fi compusul QX-

314 de mai jos, ele nu pot accesa locul de legare decât dacă sunt aplicate direct în interiorul neuronului.63 (Pentru mai multe informaţii despre QX-314 vezi „Directii viitoare”, la sfârşitul acestui capitol.)

Dacă anestezicele locale nu accesează locul de legare prin partea externă, cum ajung ele la locul lor de acţiune? Există multe dovezi experimentale care arată că anestezicele locale trebuie să acceseze locul de legare printr-o cale hidrofobă sau pe o cale hidrofilă (Fig. 22.13).64,65 Anestezicele trec prin membrană în forma lor neîncărcată (Fig. 22.13 calea hidrofobă A). În axoplasmă, se reechilibrează cu speciile lor cationice. Se postulează că molecula de anestezic poate accesa locul de legare printr-o cale hidrofilă prin intrarea în canalul de sodiu din interiorul porului, când canalul este deschis (Fig. 22.13 calea hidrofilă C). Se crede că molecula de anestezic local se leagă de locul de legare în forma sa ionizată. O altă posibilitate este ca înainte de a trece prin membrana lipidică, anestezicul poate să poată accesa direct locul de legare a anesteziculuilocal (Fig. 22.13 calea hidrofobă B).

Studiile care utilizează anestezice locale care conţin un azot terţiar confirmă, de asemenea, că anestezicul local accesează locul de legare fie din căile hidrofobe, fie din căile hidrofile descrise anterior. Când acest tip de anestezic este aplicat extern, iar pH-ul mediului extern este crescut şi astfel anestezicul local este predominant în formă unionizată, debutul blocului este mai rapid. Forma neutră a moleculei de medicament pătrunde în membrană şi apoi accesează locul de legare prin calea B sau C descrisă în Figura 22.13. pH-ul soluției nu a avut efect asupra blocului de conducere a sodiului atunci când anestezicul local utilizat a fost molecula neutră benzocaină, sugerând că modificarea pH-ului afectează încărcătura medicamentului şi nu receptorul63,66.

S-a demonstrat că canalul de sodiu are o mare flexibilitate şi poate schimba forma atunci când mediul electric din jurul canalului se schimbă. Există cel puţin trei conformaţii pe care le poate forma canalul de sodiu. (a) O stare deschisă, cum ar fi cea descrisă în Figura 22.12 (desenul din stânga), în care ionul de sodiu are o cale clară de la partea externă a membranei la partea internă a membranei. (b) O stare „închis/inactiv” prezentată în Figura 22.12 (desen din dreapta), în care canalul de sodiu suferă o schimbare conformaţională pentru a preveni trecerea ionilor de sodiu în celulă. Canalul de sodiu suferă această schimbare conformaţională ca răspuns la afluxul imens de sodiu care provoacă depolarizarea membranei celulare. Canalul de sodiu este acum închis şi inactiv, nu se poate deschide din nou până când membrana nu şi-a atins potenţialul de repaus. (c) A treia conformaţie a canalului de sodiu se formează atunci când potenţialul de membrană revine la potenţialul de repaus. Canalul de sodiu este acum închis, dar se poate deschide atunci când un stimul atinge potenţialul de prag. În acest moment, canalul de sodiu este într-o stare „închis/repaus”, care este diferită de starea „închis/inactiv”.

Afinitatea anestezicelor locale pentru locul de legare are relaţii complexe dependente de tensiune şi frecvenţă. Afinitatea depinde de starea în care se află canalul de sodiu, precum şi de medicamentul specific testat. În general, în stările de repaus, când membrana este

hiperpolarizată, anestezicele locale se leagă cu afinitate scăzută. Când membrana a fost depolarizată şi canalul este deschis, anestezicele locale se leagă cu afinitate ridicată. Anestezicele locale se leagă şi cu afinităţi mari atunci când canalul de sodiu este în conformaţia „închis/inactiv", poate stabilizând forma inactivă a receptorului.

Capacitatea anesteziculuı local de a bloca conducerea depinde, de asemenea, de neuronul vizat. În general, fibrele autonome, fibrele mici C nemielinizate (care mediază senzaţiile de durere) şi fibrele mici Ay mielinice (care mediază senzaţiile de durere şi temperatură) sunt blocate înaintea fibrelor mielinice mai mari Ay, Aj8 şi Aa (care mediază informaţiile posturale, la atingere, la presiune şi la motor).67

SAR de anestezice locale

Structura majorităţii agenţilor anestezici locali constă din trei părţi, aşa cum se arată mai sus. Acestea conţin (a) un inel lipofil care poate fi substituit, (b) un linker de diferite lungimi care conţine de obicei fie un ester, fie o amidă şi (c) o grupare amină care este de obicei o amină terţiară cu un pKa între 7,5 şi 9,0.

Inelul Aromatic

Inelul aromatic adaugă lipofilitate anesteziculuı şi ajută molecula să pătrundă prin membranele biologice. De asemenea, se crede că are contact direct cu locul de legare a anesteziculuı local de pe canalul de sodiu. Aminoacizii exacti implicaţi în legarea depind de canalul de sodiu studiat, precum şi de starea (deschis, închis/inactiv, închis/activ) al canalului de sodiu. Se crede că inelul aromatic interacţionează cu situsul de legare a anesteziculuı local într-o interacţiune vv sau o interacţiune ^-cation cu domeniul S6 al componentului a al canalului de sodiu. Substituenţii de pe inelul aromatic pot creşte natura lipofilă a inelului aromatic. Un studiu SAR al anestezicelor locale de tip ester substituit para a arătat că substituenţii lipofili şi substituenţii donatori de electroni în poziţia para au crescut activitatea anestezică. Buchi şi Perlia au sugerat că grupările donatoare de electroni de pe inelul aromatic au creat un efect de rezonanţă între gruparea carbonil şi inel, ducând la deplasarea electronilor din inel la oxigenul carbonil. Pe măsură ce norul electronic din jurul oxigenului a crescut, la fel a crescut afinitatea moleculei cu receptorul (Fig. 22.14).69 Când inelul aromatic a fost înlocuit cu un grup de atragere de electroni, norul de electroni din jurul oxigenului carbonil a scăzut şi activitatea anestezică a scăzut, de asemenea.

Linkerul

Linkerul este de obicei un ester sau o grupare amidă împreună cu un lanţ hidrofob de diferite lungimi. În general, atunci când numărul de atomi de carbon din linker este crescut, solubilitatea lipidelor, legarea proteinelor, durata acţiunii şi toxicitatea cresc.70 Esterii şi amidele sunt bioizosteri având dimensiuni, forme şi structuri electronice similare.

Asemănarea structurilor lor înseamnă că esterii şi amidele au proprietăţi de legare similare şi de obicei diferă doar prin stabilitatea lor in vivo şi in vitro. Pentru moleculele care diferă doar la grupările funcţionale linker, amidele sunt mai stabile decât esterii şi astfel au timpi de înjumătățire mai lung decât esterii. Legarea de proteinele plasmatice poate

Electrostatic

atracţie / 2C 3

c—o— ch2chXnh 11 \ 'xch2ch3

o 23

Donorii de electroni cresc polarizarea grupării carbonil

forţele lui Van der Waals

Van der Waals' Van der Waals'

forţe forţe

Dipol permanent

Acceptorii de electroni scad polarizarea grupării carbonil

-atractia dipolului

Figura 22.14 • Reprezentarea schematică a legării unui agent anestezic local de tip ester la un situs receptor. (Retipărit cu permisiunea de la Buchi, J., Perlia, X.: Design of local anesthetics. În Ariens, EJ [ed.] Drug Design. New York, Academic Press, 1972, Vol. 3, p. 243.)

fi mai răspândită şi pentru anestezicele amidice, contribuind la creşterea timpului de înjumătăţire.71 Medicamentele individuale sunt discutate în secţiunea monografiei medicamentului.

Aşa cum s-a descris anterior, natura substituenţilor de pe ciclul aromatic poate afecta natura electronică a linkerului şi poate contribui la potenţa şi stabilitatea medicamentului. Substituenţii de pe inelul aromatic pot conferi, de asemenea, un bloc steric pentru a proteja linkerul de metabolism. Astfel, afinitatea de legare şi stabilitatea moleculei de anestezic este afectată de linker, precum şi de grupările funcţionale de pe inelul aromatic. În general, grupările esterice sunt mai susceptibile la hidroliză decât grupările funcţionale amidice din cauza prevalenţei esterazelor în sânge şi ficat. Primul anestezic local de tip ester sintetizat a fost procaina (Novocain) în 1905. Metabolismul procainei poate fi văzut în Figura 22.15. Se crede că metabolitul acidului para-aminobenzoic (PABA), comun în clasa esterilor de medicamente, este responsabil pentru reacţiile alergice pe care le-au experimentat unii pacienţi cu anestezicele locale.72

Azotul

Majoritatea anestezicelor locale conţin un azot terţiar cu un pKa între 7,5 şi 9,5. Prin urmare, la pH fiziologic, există atât forma cationică, cât şi cea neutră a moleculei. La pH fiziologic, forma ionizată până la unionizată a anesteziculuipoate fi calculată folosind ecuaţia Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pKa + \log([B]/[BH+])$$

Munca extinsă folosind compuşi aplicaţi atât intern, cât şi extern, modificând pH-ul soluţiei şi utilizând analogi anestezici încărcaţi permanent a condus la teoria actuală a SAR-urilor anestezice. Şi anume, că compuşii anestezici se leagă la locul receptorului anestezic de pe canalul de sodiu în formă ionizată. Din figura 22.13, se poate observa că molecula poate pătrunde în membrana nervoasă în forma sa neutră şi apoi se poate reechilibra cu forma sa cationică pe partea internă a membranei. Anestezicele cuaternare încărcate permanent aplicate pe partea externă a membranei nervoase nu penetrează şi nu pot accesa locul de legare a anesteziculuilocal.

Pentru a menţine anestezicul solubil în soluţii comerciale, majoritatea preparatelor sunt acidulate. În încercarea de a reduce durerea la injectare şi de a creşte debutul acţiunii, unii practicieni susţin adăugarea de bicarbonat de sodiu la preparatul comercial. Prin adăugarea de bicarbonat de sodiu, soluţia va deveni mai puţin acidă şi mai mult medicament va fi găsit în formă neutră. Forma neutră va traversa astfel mai repede membrana nervoasă şi va avea un început de acţiune mai rapid. Deşi acest lucru are sens teoretic, multe studii nu au găsit nicio diferenţă în debutul acţiunii între anestezicele alcalinizate şi neajustate. Producătorii formulează soluţii la un pH care le oferă o perioadă de valabilitate adecvată. Când pH-ul este crescut, stabilitatea preparatului scade şi poate apărea o precipitare totală dacă prea mult din forma cationică solubilă în apă este convertită în bază anestezică. Dacă se respectă

această practică, este necesară titrarea foarte atentă a bazei adăugate. Soluţia trebuie observată pentru precipitaţii şi soluţia trebuie utilizată imediat.

Vasoconstrictoare utilizate în combinaţie cu anestezice locale

Multe preparate anestezice sunt disponibile comercial combinate cu epinefrina vasoconstrictoare. Unele anestezice sunt, de asemenea, combinate cu alţi agenţi, cum ar fi norepinefrina, fenilefrina, oximetolazona sau clonidina pentru a obţine o formulare dorită. Epinefrina din soluţia anestezică are mai multe scopuri. Ca vasoconstrictor, epinefrina injectată va strânge capilarele la locul injectării şi, astfel, va limita fluxul de sânge în zonă. Anestezicul local va rămâne astfel mai mult timp în zona imediată de injectare şi nu va fi transportat în circulaţia generală. Acest lucru va ajuta la menţinerea medicamentului acolo unde este necesar şi va permite absorbţia sistemică minimă a medicamentului. Astfel, anestezicele cu epinefrină utilizate pentru anestezia de infiltrare au ca rezultat în mod constant niveluri plasmatice mai mici ale anesteziculuı. Acest lucru va reduce toxicitatea sistemică a anesteziculuı şi va creşte durata activităţii anestezice la locul injectării. Lipsa fluxului sanguin în zona imediată va scădea şi prezenţa enzimelor metabolizante şi aceasta creşte şi durata de acţiune a anesteziculuı la nivel local. Albirea caracteristică care urmează anesteziei cu infiltraţie de epinefrină face, de asemenea, suturarea sau manipularea zonei mai uşoară din cauza lipsei de flux sanguin în zonă. Nu este recomandat ca anestezicele cu vasoconstrictor să fie utilizate în ţesutul deservit de alimentarea arterială terminală (degete, degete de la picioare, lobi urechi etc.). Acest lucru este pentru a preveni leziunile ischemice sau necroza ţesutului. S-a demonstrat, de asemenea, că adrenalina contracarează efectele depresive miocardice ale bupivacainei atunci când este adăugată la o soluţie epidurală de bupivacaină.73

Reacţii alergice la

Anestezice locale

Adevăratele reacţii alergice la anestezicele locale sunt foarte rare. Pacienţii pot fi alergici la anestezic, la un metabolit al anesteziculuı sau la un conservant din anestezic. Alergiile la anestezicele esterice sunt mai frecvente decât alergiile la anestezicele amidice. După cum sa discutat, anestezicele esterice pot fi metabolizate în PABA, despre care se crede că este responsabil pentru reacţiile alergice (Fig. 22.15).

Deşi anestezicele locale de tip amidă nu sunt metabolizate în PABA, ele pot conţine un conservant paraben care poate fi metabolizat în compuşi asemănător PABA. Parabenii sunt esteri alifatici de metil, etil, propil şi butilic ai PABA. Pe lângă parabeni, anestezicele pot fi conservate cu metabisulfiţi despre care se ştie că provoacă reacţii alergice la pacienţii sensibili, în special la pacienţii cu astm bronşic.74 Astfel, pacienţii care sunt alergici la anestezice locale de tip ester ar trebui să primească un anestezic de tip amidă fără conservanţi.

PABA blochează, de asemenea, mecanismul de acţiune al antibioticelor sulfonamide. Antibioticele sulfonamide se leagă şi inhibă acţiunea enzimei dihidropteroat sintetazei,

bacteriile enzimatice folosite pentru a transforma PABA în folat. Inhibarea acestei enzime este competitivă, prin urmare, dacă este prezent suficient PABA, acesta va concura cu antibioticul pentru locul de legare al enzimei şi ar fi sintetizat folatul bacterian. Astfel, există cel puţin un motiv teoretic pentru a nu utiliza un anestezic care formează PABA la un pacient care este tratat cu un antibiotic sulfonamidic.

Methemoglobinemie

Cianoza ca urmare a formării methemoglobinemiei poate apărea după administrarea anesteziceloor locale lidocaină, prilocaină75,76,77 şi benzocaină.78 Când hemoglobina normală este oxidată de un medicament sau metabolit al medicamentului, formează methemoglobină. Methemoglobina conţine mai degrabă forma oxidată de fier, fier feric (Fe3+), decât fierul feros redus (Fe2+) pe care îl conţine hemoglobina. Fierul oxidat nu se poate lega de oxigen, iar methemoglobinemia apare atunci când concentraţia de methemoglobină din sânge ajunge la 10 până la 20 g/L (6%-12% din concentraţia normală de hemoglobină). Rezultă cianoza şi nu răspunde la tratament cu oxigen 100%. Pacienţii cu factori de risc crescuti pentru dezvoltarea methemoglobinemiei induse de medicamente includ copiii mai mici de 2 ani, pacienţii anemici, cei cu deficienţă genetică de glucozo-6-fosfat dehidrogenază sau nicotinamidă adenin dinucleotidă methemoglobin reductază sau cei expuşi la doze excesive de anestezicul local cauzator. Dacă apar simptome clinice de methemoglobinemie, tratamentul este o perfuzie intravenoasă dintr-o soluţie de albastru de metilen 1%, 1 mg/kg greutate corporală, timp de 5 minute.

O MONOGRAFII ANESTEZICE LOCALE, PRODUSE INDIVIDUALE INCLUSIV REACŢII ADVERSE

Anestezicele locale Ester

COCAINĂ

Cocaină

Cocaina a fost primul agent folosit pentru anestezia locală. A fost izolat din frunzele de coca pe care popoarele native din Munţii Anzi le mestecă pentru efecte multiple, inclusiv anestezie locală şi proprietăţi stimulatoare pentru a alunga oboseala. Chimiştii care lucrează cu alcaloizii din coca au observat că cristalele le-ar putea amorţi limba. În 1884, un chirurg german a demonstrat utilizarea cu succes a cocainei pentru a anestezia corneea în timpul operaţiei oculare. Unul dintre cei mai proeminenţi chirurgi de la Universitatea Johns Hopkins, dr. William Halsted, a citit despre această relatare şi a început investigaţiile cu cocaină pentru chirurgie generală. Au folosit cu succes cocaina în timpul intervenţiei chirurgicale, dar, din păcate, dr. Halsted şi câţiva colegi au devenit dependenţi.79 Astăzi, cocaina este folosită pentru anestezia locală a mucoaselor folosind o soluţie de 4% până la

10%. Dacă soluţia rămâne pe membrană timp de 5 minute, va apărea anestezie şi vasoconstricţie a zonei. Cocaina are proprietăţi vasoconstrictoare inerente, prin urmare nu necesită epinefrină suplimentară. Toxicitatea cocainei este rezultatul proprietăţilor sale vasoconstrictoare şi al capacităţii de a inhiba catecolaminele, inclusiv recaptarea norepinefrinei. Manifestările toxice includ excitaţie, disforie, tremor, activitate convulsivă, hipertensiune arterială, tahicardie, ischemie miocardică şi infarct. Cocaina este folosită în principal pentru operaţiile nazale, deşi potenţialul său de abuz a dus la o scădere a consumului şi la căutarea unor anestezice alternative. Când cocaina a fost comparată cu lidocaină/fenilefrină pentru intubaţiile nazale, rezultatele au fost aceleaşi, cu o toxicitate mai mică în grupul lidocaină/fenilefrină.80

PROCAINA

Procaina

Procaina a fost sintetizată în 1904 pentru a aborda instabilitatea chimică a cocainei şi iritaţia locală pe care o producea. ThepKa al procainei este 8,9; are solubilitate scăzută în lipide şi gruparea esterică este instabilă în soluţii bazice. Procaina este disponibilă în concentraţii cuprinse între 0,25% şi 10%, cu pH-ul ajustat la 5,5 până la 6,0 pentru stabilitate chimică. Procaina este, de asemenea, inclusă în unele formulări de penicilină G pentru a reduce durerea injectării intramusculare. Procaina este foarte rapid metabolizată în plasmă de colinesteraze şi în ficat prin hidroliza esterică de către o pseudocolinesterază (Fig. 22.15). Timpul de înjumătăţire prin eliminare in vitro este de aproximativ 60 de secunde. Orice afecţiune care scade concentraţia de colinesterază poate creşte expunerea la procaină şi toxicitatea potenţială. Scăderea activităţii enzimatice poate fi găsită cu deficienţă genetică, boli hepatice, malignitate, malnutriţie, insuficienţă renală, arsuri, al treilea trimestru de sarcină şi după intervenţia chirurgicală de bypass cardiopulmonar. Hidroliza esterului produce PABA, compusul responsabil pentru reacţiile alergice comune anestezicelor esterice. Procaina nu este utilizată local din cauza incapacităţii sale de a trece prin membranele lipidice şi îşi găseşte utilizare ca agent de infiltrare pentru membranele cutanate sau mucoase, pentru proceduri scurte. Procaina este, de asemenea, utilizată pentru blocarea nervilor periferici şi ca agent epidural pentru a diagnostica sindroamele dureroase.73 adăugarea catenei laterale butilice pe paraazotul creşte solubilitatea lipidică a medicamentului şi creşte potenţa topică a tetracainei. Timpul de înjumătăţire plasmatică este de 120 până la 150 de secunde. Tetracaina aplicată local pe pielea nefrântă necesită 30 până la 45 de minute pentru a conferi anestezie locală. Gelul de tetracaină 4% este superior amestecului eutectic cu lidocaină (EMLA) (o emulsie de lidocaină şi prilocaină) în prevenirea durerii asociate cu procedurile cu ace la copii.81 Metabolismul tetracainei este similar cu metabolismul esterului de procaină, producând acid parabutilaminobenzoic şi dimetilaminoetanol şi excretaţi în urină conjugate. pKa azotului dimetilat este 8,4 şi tetracaina este formulată ca o sare clorhidrat cu un pH de 3,5 până la 6,0. Absorbţia crescută din locurile topice a dus la toxicitate raportată. Supradozajul de tetracaină poate produce toxicitate la sistemul nervos central (SNC) şi activitate convulsivă, cu decese din cauza depresiei circulatorii raportate.82 Nu se observă toxicitate cardiacă selectivă cu tetracaină,

deşi a fost raportată hipotensiune arterială. Tetracaina este utilizată pentru anestezia prin infiltrare, rahianestezia sau utilizarea locală.

BENZOCAINA

CLOROPROCAINA

H2N

0 zCH2-CH3

co-ch2-ch2-n

'ch2-ch3

Benzocaina

2-Cloroprocaina

Substituţia cu 2 cloruri de pe inelul aromatic al cloroprocainei este o grupare funcţională atrăgătoare de electroni. Astfel, trage densitatea electronică din carbonul carbonil în inel. Carbonilul carbonil este acum un electrofil mai puternic şi mai susceptibil la hidroliza esterului. Prin urmare, cloroprocaina are un metabolism mai rapid decât procaina. Timpul de înjumătăţire plasmatică in vitro este de aproximativ 25 de secunde. Metabolitul acidului 2-clor-4-aminobenzoic împiedică utilizarea acestuia la pacienţii alergici la PABA. Durata foarte scurtă de acţiune înseamnă că acest medicament poate fi utilizat în doze mari pentru blocarea conducerii (cu debut rapid şi durată scurtă de acţiune.) Ca şi în cazul procainei, o scădere a activităţii colinesterazei plasmatice va prelungi timpul de înjumătăţire. pKa alchilaminei cloroprocainei este de 9,0 şi astfel cloroprocaina este aproape exclusiv ionizată la pH fiziologic. Cloroprocaina este formulată cu un pH între 2,5 şi 4,0 folosind acid clorhidric. pH-ul acid al formulării este responsabil pentru iritaţii şi dureri considerabile la injectare.

Cloroprocaina este utilizată pentru infiltrarea cutanată sau mucoasă pentru proceduri chirurgicale, anestezie epidurală (fără conservanţi) şi pentru blocul de conducere periferic.

TETRACAINA

H7/ zCH3

ch3-ch2-ch2-ch2—n^\ y—co-ch2-ch2-n

\=/ 'CHa

Tetracaina

Tetracaina a fost dezvoltată pentru a aborda potenţa scăzută şi durata scurtă de acţiune a procainei şi cloroprocainei. Benzocaina este un anestezic local unic, deoarece nu conţine o amină terţiară. pKa aminei aromatice este de 3,5, asigurând că benzocaina este neîncărcată la pH fiziologic. Deoarece nu este încărcat, nu este solubil în apă, dar este ideal pentru aplicaţii topice. Debutul acţiunii este în 30 de secunde, iar durata acţiunii medicamentului este de 10 până la 15 minute. Benzocaina este utilizată pentru endoscopie, bronhoscopie şi anestezie locală. Benzocaina este disponibilă ca o soluţie de 20% spray topic, într-un gel de 1% pentru aplicarea pe membrane mucoase şi o suspensie de glicerină 14% pentru utilizare locală în urechea externă.

Toxicitatea pentru benzocaină poate apărea atunci când doza topică depăşeşte 200 până la 300 mg, ducând la methemoglobinemie. Sugarii şi copiii sunt mai susceptibili la aceasta, iar metahemoglobinemia a fost raportată după lubrifierea tuburilor endotraheale cu benzocaină şi după administrarea locală pentru a trata o erupţie dureroasă a scutecului.83,84

Anestezicele locale aminoamide

LIDOCAINA

,ch2-ch3 ch2-n

'ch2-ch3

Lidocaina

Lidocaina a fost prima aminoamida sintetizata in 1948 si a devenit cel mai utilizat anestezic local. Amina terţiară are un pKa de 7,8 şi este formulată ca sare clorhidrat cu un pH între 5,0 şi 5,5. Când lidocaina este formulată preamestecată cu epinefrină, pH-ul soluţiei este ajustat între 2,0 şi 2,5 pentru a preveni

hidroliza epinefrinei. Lidocaina este disponibilă şi cu sau fără conservanţi. Unele formulări de lidocainã conţin un conservant de metilparaben care poate provoca reacţii alergice la persoanele sensibile la PABA. PKa scăzut şi solubilitatea medie în apă asigură o durată intermediară a anesteziei topice a membranelor mucoase. Lidocaina poate fi folosită şi pentru infiltrare, blocarea nervilor periferici şi a plexului şi anestezie epidurală.

Metabolismul lidocainei este tipic pentru anestezicele aminoamide şi este prezentat în Figura 22.16. Ficatul este responsabil pentru cea mai mare parte a metabolismului lidocainei şi orice scădere a funcţiei hepatice va scădea metabolismul. Lidocaina este metabolizată în principal prin de-etilarea azotului terţiar pentru a forma monoetilglicinexilididă (MEGX). La concentraţii scăzute de lidocainã, CYP1A2 este enzima responsabilă pentru majoritatea formării MEGX. La concentraţii mari de lidocainã, atât CYP1A2, cât şi CYP3A4 sunt responsabile pentru formarea MEGX. Gruparea funcţională amidă este destul de stabilă datorită blocului steric furnizat de grupările ortometil, deşi sunt raportaţi produşi de hidroliză amidei.85-87.

Toxicitatea asociată cu anestezia locală cu lidocainã este scăzută atunci când este utilizată la doze adecvate. Absorbţia lidocainei va fi scăzută odată cu adăugarea de epinefrinã la anestezicul local. Toxicitatea creşte la pacienţii cu boală hepatică şi la cei cu acidoză, ceea ce scade legarea lidocainei de proteinele plasmatice. Toxicitatea SNC este scăzută, cu activitate convulsivă raportată la doze mari. Toxicitatea cardiacă a lidocainei se manifestă prin bradicardie, hipotensiune arterială şi colaps cardiovascular, care poate duce la stop cardiac şi deces.

MEPIVACAINA

Mepivacaina

Clorhidratul de mepivacainã este disponibil în soluţii de 1% până la 3% şi este indicat pentru anestezie prin infiltrare, proceduri dentare, blocaj nervos periferic sau bloc epidural. Debutul anesteziei este rapid, variind de la aproximativ 3 la 20 de minute pentru blocul senzorial. Mepivacaina este metabolizată rapid în ficat, 50% din doza administrată fiind excretată în bilă sub formă de metaboliţi. Metaboliţii sunt reabsorbiţi în intestin şi excretaţi în rinichi, doar un mic procent se găseşte în fecale. Mai puţin de 5% până la 10% din doza administrată se găseşte nemodificată în urină. Produşii metabolici primari sunt metabolitul N-demetilat şi metaboliţii 3 şi 4 fenolici excretaţi ca conjugaţii lor glucuronid.

PRILOCAINA

O CH3

—U-ch-nh-ch2-ch2-ch3

Prilocainã

Clorhidratul de prilocainã este o sare solubilă în apă disponibilă ca soluţie pentru blocarea nervoasă sau infiltrarea în procedurile dentare. Prilocaina este utilizată pentru anestezia

regională intravenoasă, deoarece riscul de toxicitate pe SNC este scăzut din cauza metabolismului rapid. Prilocaina preparată sub formă de cristal este utilizată în EMLA pentru administrare topică pentru a reduce înţepăturile dureroase de ace la copii. Soluţia de prilocainã 4% trebuie protejată de lumină, iar producătorul recomandă aruncarea în cazul în care soluţia devine roz sau uşor mai închisă decât galben deschis. Soluţiile sunt disponibile în diferite concentraţii de până la 4%, cu sau fără epinefrină şi cu sau fără conservanţi.

pKa aminei secundare este de 7,9 iar preparatele comerciale au un pH de 5,0 până la 5,6. Prilocaina are o singură substituţie orto pe inelul aromatic, făcându-l mai susceptibil la hidroliza amidei şi oferindu-i o durată mai scurtă

CH3

O CH3 .

, Ml I II All Kill pl| pl| pl| amidă

NH CH NH CH2 CH2 CH3 hidroliza Prilocainã

o-toluidinã

0,75%

[O]

HO

.CH3

3 O CH3

—nh^-ch-nh-ch2-ch2-ch3

.CH3

NH2

HO

NH2

,CH3

34%

NH2

O CH3

JM; H-NH-CH2-CH2-CH3

ch3 O

-nh^"CH3

0,2% șobolan

CH3

2,7%

NH-OH

OH

0%

Figura 22.17 • Metabolismul prilocainei.

de acţiune decât lidocaina. Metabolismul prilocainei a fost studiat extensiv pe modele animale, se cunosc mai puţine despre metaboliţii umani sau enzimele CYP umane implicate în formarea lor (Fig. 22.17).88,89 Metabolismul prilocainei în ficat produce o-toluidină, care este un posibil cancerigen. Multe amine aromatice, inclusiv o-toluidina, s-au dovedit a fi mutagene, iar metaboliţii o-toluidinei s-au dovedit că formează aducti ADN. De asemenea, se crede că metaboliţii o-toluidinei sunt responsabili pentru methemoglobinemia observată la utilizarea prilocainei. Pentru a reduce potenţialul de methemoglobinemie, trebuie respectată strict doza maximă recomandată. Metabolismul prilocainei este extins, mai puţin de 5% dintr-o doză este excretată nemodificat în urină.

ETIDOCAINA

|| CxCH2-CH3

C'n-CH2-CH2'CH3'ch2
-ch3

Etidocaina

Etidocaina diferă de lidocaină prin adăugarea unui lanţ alchil şi extinderea unei grupări etil pe amina terţiară la o grupare butil. Lipofilitatea suplimentară conferă etidocainei un debut mai rapid, un timp de înjumătăţire mai lung şi o potenţă crescută în comparaţie cu lidocaina. Acest lucru poate face etidocaina dezirabilă pentru utilizare atunci când fibrele nervoase A şi C sunt anesteziate pentru proceduri chirurgicale lungi (>2 ore).90 pKa azotului terţiar este 7,74, care este similar cu pK al lidocainei (7,8).

Etidocaina este cel mai puternic anestezic local cu aminoamide şi este utilizată pentru anestezia epidurală, anestezia locală şi pentru blocarea nervului periferic sau a plexului. Etidocaina blochează neuronii mari conducători rapid mai repede decât neuronii senzoriali şi poate lăsa pacienţii cu epidural incapabili să se mişte, dar sensibili la procedurile dureroase.73 Etidocaina are acelaşi potenţial de toxicitate cardiacă ca şi bupivacaina şi scăderea rapoartelor este probabil rezultatul utilizării scăzute a etidocainei.

Bupivacaina

Levobupivacaina S (-)

Bupivacaina a fost sintetizată simultan cu mepivacaina în 1957, dar la început a fost trecută cu vederea din cauza toxicităţii crescute în comparaţie cu mepivacaina. Când metilul de pe amina ciclică a mepivacainei este schimbat cu o grupare butil, lipofilitatea, potenţa şi durata de acţiune cresc. Rapoartele din literatură de toxicitate cardiovasculară, inclusiv hipotensiune arterială severă şi bradicardie, sunt abundente în literatură.91 Bupivacaina se leagă foarte mult de proteinele plasmatice (95%) şi astfel concentraţia liberă poate rămâne scăzută până când toate locurile de legare a proteinelor sunt ocupate. După acel moment, nivelurile plasmatice ale bupivacainei cresc rapid şi pacienţii pot progresa către toxicitate

cardiacă evidentă fără a prezenta vreodată semne de toxicitate pe SNC.92 Cardiotoxicitatea bupivacainei este rezultatul afinităţii sale faţă de ţesuturile cardiace şi al capacităţii sale de a deprima conducerea electrică şi de a predispune inima la tipuri de reintrare de aritmii. Sa constatat că cardiotoxicitatea bupivacainei este semnificativ mai proeminentă cu izomerul „R" sau amestecul racemic, astfel stereoizomerul „S" este acum pe piaţă ca levobupivacainã.93

Levobupivacaina este enantiomerul „S" pur al bupivacainei, iar studiile in vivo şi in vitro confirmă că nu suferă inversie metabolică la bupivacainã R(+). pKa azotului terţiar este 8,09, la fel ca bupivacainã. Levobupivacaina este disponibilă în soluţie pentru administrare epidurală, administrare de blocuri nervoase periferice şi anestezie prin infiltrare. Studiile clinice au arătat că levobupivacaina şi bupivacaina au efecte anestezice similare.94 Levobupivacaina are SNC şi cardiotoxicitate mai scăzute decât bupivacaina, deşi injecţia intravenoasă neintenţionată la efectuarea blocurilor nervoase poate duce la toxicitate. Bupivacaina racemică este metabolizată pe scară largă, fără a fi găsit niciun medicament nemodificat în urină sau fecale. Enzimele hepatice, inclusiv izoformele CYP3A4 şi CYP1A2, sunt responsabile pentru ^-dealchilarea şi 3-hidroxilarea levobupivacainei urmate de glucuronidare sau sulfatare.95

ROPIVACAINA

Ropivacaina

Creşterea recunoscută a cardiotoxicităţii unui izomer bupivacainã a condus la producerea stereospecifică a ropivacainei ca unic enantiomer „S" (-). Ropivacaina este analogul propil al mepivacainei (metil) şi bupivacainei (butil). pKa azotului terţiar este de 8,1 şi prezintă acelaşi grad de legare la proteine ca şi bupivacaina (-94%). Deşi ropivacaina are proprietăţi similare cu bupivacaina, prezintă mai puţină cardiotoxicitate. Lanţul alchil scurtat îi conferă aproximativ o treime din solubilitatea lipidică a bupivacainei. Studiile la animale au arătat că ropivacaina se disociază de canalele cardiace de sodiu mai rapid decât bupivacaina. Acest lucru scade blocul canalelor de sodiu din inimă şi poate fi responsabil pentru cardiotoxicitatea redusă a ropivacainei.92

Ropivacaina suferă un metabolism extins la om, doar 1% dintr-o doză este excretată nemodificat în urină.96 Au fost identificaţi patru metaboliţi ai ropivacainei din incubarea microzomilor hepatici umani şi din studiile in vivo. Sa constatat că izoforma CYP1A2 este responsabilă pentru formarea ropivacainei 3-OH, metabolitul primar al ropivacainei. Izoforma CYP3A4 a fost responsabilă pentru formarea 4-OH ropivacainei, 2-OH metil-ropivacainei şi a metabolitului ^-dealchilat (S)-2',6'-pipecoloxilididă.97 Inhibitorii CYP1A2 administraţi concomitent pot fi de importanţă clinică, inhibitorii CYP38A4 având relevanţă clinică.

Ropivacaina este un anestezic local de tip amidă cu acţiune îndelungată, cu activităţi vasoconstrictoare inerente, deci nu necesită utilizarea unor vasoconstrictori suplimentari. Este aprobat pentru anestezie epidurală, bloc nervos, infiltraţie şi intratecală.

DIBUCAINA

xch2-ch3

zC-NH-CH2-CH2-I< 2 cn3

O ch2'ch3

Dibucaina

Dibucaina este un anestezic topic cu amide, disponibil în cremele şi unguentele fără prescripţie medicală utilizate pentru tratarea afecţiunilor minore, cum ar fi arsurile solare şi hemoroizii. S-a constatat că dibucaina este extrem de toxică atunci când este administrată pe cale orală, provocând convulsii, comă şi deces la mai mulţi copii care au ingerat-o accidental.99 Metaboliţii dibucainei identificaţi în urina de şobolani, iepuri şi oameni includ metaboliţi hidroxilaţi ai inelului chinolină, metaboliţi monohidroxilaţi şi dihidroxilaţi ai poziţiei laterale O-alkil şi O-alk-il. Metabolit dibucainăN-deetilat.100

ARTICAINĂ

O
II

£ Z/"OCH3 HC^A 0

hn-c-ch-nh-ch2-ch2-ch3

CH3
Articainăă

Articaina are un azot secundar cu un pKa de 7,8. Conţine un inel de tiofen aromatic bioizoster al inelului fenil găsit în majoritatea celorlalte anestezice amidice. Log P al unui inel benzenic este 2,13, iar inelul tiofen log P este 1,81, astfel inelul tiofen este mai hidrofil decât un inel fenil. Deşi inelul tiofen are o solubilitate mai mică în lipide decât un inel fenil, articaina este un compus solubil în lipide datorită propilaminei, metilului ramificat şi substituţiilor de pe ciclul tiofen. Debutul de acţiune al articainei este similar cu debutul de acţiune al lidocainei. Articaina este disponibilă într-o soluţie de 4% cu epinefrină pentru utilizare în anestezia prin infiltrare şi blocaj nervos.

Articaina este metabolizată rapid prin plasmă şi carboxiesterază tisulară până la metabolitul său principal, acidul carboxilic inactiv, solubil în apă. Aproximativ 40% până la 70% din articaina administrată epidural este metabolizată în acid carboxilic, acid articainic.

Aproximativ 4% până la 15% din acidul articainic suferă conjugare cu glucuronid şi doar 3% din doză este recuperată nemodificată în urină. Metabolismul rapid în plasmă şi inactivitatea raportată a metabolitului acidului carboxilic fac din articaina un agent anestezic potenţial mai sigur atunci când sunt necesare doze multiple sau mari.101,102.

Direcţii viitoare ale

Cercetarea anestezice locale

Una dintre problemele utilizării anestezicelor locale este că acestea nu sunt specifice nociceptorilor senzoriali, „neuronii durerii". Anestezicele locale blochează, de asemenea, presiunea, atingerea şi axonii motori, ducând la amorţeală şi pierderea controlului muscular. Studii recente la şobolani au arătat că administrarea moleculei de lidocaină cuaternară, QX-314, împreună cu capsaicina, permite accesul anesteziculuiîncărcat permanent doar la neuronii sensibili la durere. Sarcina cuaternară de pe QX-314 îl împiedică să intre în toţi neuronii prin difuzie simplă prin membrana lipofilă. S-a descoperit că capsaicina se leagă de o proteină care se găseşte doar pe neuronii sensibili ai durerii, canalele TRPV1. Când capsaicina se leagă de TRPV1, canalul se deschide pentru a permite QX-314 să intre în axoplasmă şi apoi să acceseze locul de legare localanestezic din canalul de sodiu din calea hidrofilă (Fig. 22.13 calea hidrofilă C). Prin blocarea în mod specific a canalelor de sodiu doar ale neuronilor de durere, alte funcţii nervoase sunt păstrate. Acest tip de management al durerii ar face posibilă o procedură stomatologică fără durere, dar să nu lase toată faţa amorţită sau să aibă o epidurală în timpul travaliului şi să poată merge în continuare. Aceasta este o nouă oportunitate interesantă în managementul durerii, care este în curs de cercetare în prezent.103

Un alt domeniu de cercetare este formularea lipozomilor şi microsferelor anestezice locale. Principiul din spatele acestei cercetări este că moleculele anestezice locale sunt amfipatice, cu o componentă atât hidrofilă, cât şi hidrofobă. Molecula de anestezic poate fi suspendată în interiorul unor substanţe purtătoare formate din fosfolipide de ou şi lipozomi de colesterol sau polimeri biodegradabili ai acidului lactic sau acidului glicolic. Molecula purtătoare va permite o administrare controlată a anesteziculuilocal şi va oferi o durată lungă de acţiune, potenţial cu o toxicitate sistemică mai mică.91,104 Sunt, de asemenea, proiectate molecule purtătoare care combină un anestezic local cu un analgezic opioid care poate oferi metode alternative de administrare a analgezicelor.105.

O asistentă anestezistă sună la farmacie pentru a discuta despre istoricul pacientului şi pentru a obţine părerea dumneavoastră cu privire la alegerea unui anestezic general pentru o operaţie viitoare.

ML este o femeie de 32 de ani, 5'4", 460 de lire sterline, care este programată pentru o gastroplastie electivă (capsare stomacală). Are antecedente de hipertensiune arterială (150/98 mm Hg), hiperlipidemie (LDL-colesterol = 140 mg/dL) şi un ulcer de presiune mare în stadiul III. trezită de la sedare şi a petrecut 24 de ore în unitatea de îngrijire postanestezică (PACU) Operaţia ei anterioară a necesitat 3 ore de anestezie generală menţinută cu isofluran. halotan.

Un student la medicină i s-a atribuit sarcina de a debrida ulcerul de decubit al lui ML şi sună la farmacie pentru a obţine procaină pentru a se injecta local înainte de a începe procedura dureroasă. Examinaţi fişa pacientului pentru alergii (fără alergii la medicamente cunoscute [NKDA]) şi observaţi că pacientul primeşte şi cremă de sulfadiazină de argint 1% pentru a preveni colonizarea bacteriană a ulcerului. Recomandaţi să nu folosiţi procaină şi sugeraţi în schimb o lidocaină 1% cu epinefrină. De ce?

O Ag N sN~(\

PE

Un anestezist de la unitatea de obstetrică sună pentru a solicita administrarea statistică a 20% intralipid pentru a trata o injecţie intravasculară accidentală de bupivacaină. Pacientul se află în stop cardiac. De ce solicita medicul anestezist intralipid?

TG, un muncitor în lemn în vârstă de 45 de ani, se prezintă la Urgenţe cu un deget arătător rănit. În timp ce curăţa o pânză de ferăstrău circular, şi-a tăiat accidental vârful (partea cărnoasă, fără os) degetului. Rezidentul de urgenţă sună pentru a solicita lidocaină 2% cu epinefrină 1:200.000 pentru a reduce durerea asociată suturii. Tu sugerezi un alternativ. De ce NU aţi completat anestezicul solicitat iniţial?

JF, o pacientă cu o reacţie alergică severă la 2-cloroprocaină, are o intervenţie chirurgicală plastică pentru a-şi îndepărta trei aluniţe de pe faţă. Medicul sună pentru a vă solicita contribuţia în alegerea unui anestezic local. Chirurgul plastician are cele cinci medicamente prezentate în partea de jos a acestei pagini disponibile în clinica sa. Ce medicament i-ai recomanda sa folosească?

În timp ce lucra ca stagiar în farmacie la o farmacie de vânzare cu amănuntul, o femeie care poartă un copil vă cere să suneţi trei tuburi de Cremă Vagisil cu rezistenţă maximă. Într-o conversaţie cu ea, afli că ea a tratat în ultima săptămână erupţia de scutec dureroasă şi excoriată a fiicei ei de 2 luni cu cremă. Ea susţine că a primit sfatul despre o cameră de chat a mamelor pe internet. Observaţi că fiica ei de 2 luni are buzele albăstrui şi pielea translucidă foarte palidă, care are şi o tentă albăstruie. O sfătuiţi imediat să-şi ducă fiica la camera de urgenţă. De ce?

REFERINȚE

Morton, WTG: Observaţii asupra modului adecvat de administrare a eterului sulfuric prin inhalare. Boston, MA, Dutton şi Wentworth, 1847, pp. 1-44.

Antognini, JF, şi Carstens, E.: Br. J. Anaesth. 89:156-166, 2002.

Eger, EI, al 2-lea: Am. J. Sănătate. Syst. Farmacia. 61 Suppl 4:S3-10, 2004.

Castro, BA, Freedman, LA, Craig, WL, et al.: Anesthesiology 101:537-539, 2004.

Wu, J., Previte, JP, Adler, E., şi colab.: Anesthesiology 101:534-537, 2004.

Dunning, MB, 3rd, Bretscher, LE, Arain, SR, et al.: Anesthesiology 106:144-148, 2007.

Eger, EI, 2nd, Halsey, MJ, Harris, RA, et al.: Anesth. Analg. 88:1395-1400, 1999.

Kobin, DD: Relaţiile structură-activitate ale anestezicelor inhalatorii. În Moody, E. şi Skolnick, P. (eds.). Bazele moleculare ale anesteziei. New York, CRC Press, 2000, pp. 123-145.

Fang, Z., lonescu, P., Chortkoff, B., et al.: Anesth. Analg. 84:1042-1048, 1997.

Targ, AG, Yasuda, N., Eger, EI, 2nd, et al.: Anesth. Analg. 68:599-602, 1989.

Halsey, MJ: Br. J. Anaesth. 56 Suppl 1:9S-25S, 1984.

Eger, E., II şi Laster, M.: Anesth. Analg. 92:1477-1482, 2001.

Eckenhoff, RG: Mol. Interv. 1:258-268, 2001.

Campagna, JA, Miller, KW, and Forman, SA: N. Engl. J. Med. 348:2110-2124, 2003.

Hemmings, HC, Akabas, MH, Goldstein, PA şi colab.: Trends. Pharmacol. Sci. 26:503-510, 2005.

Inhalanti anonimi. http://www.drugabuse.gov/PDF/Infofacts/ Inhalants06.pdf (accesat la 12 octombrie 2007).

Stachnik, J.: Am. J. Sănătate. Syst. Farmacia. 63:623-634, 2006.

Spracklin, DK, Thummel, KE şi Kharasch, ED: Drug Metab. Dispos. 24:976-983, 1996.

Litman, RS şi Rosenberg, H.: JAMA 293:2918-2924, 2005.

Lerman, J., Gregory, GA, Willis, MM, şi colab.: Anesthesiology 61:139-143, 1984.

Mazze, RI: Anesthesiology 105:843-846, 2006.

Evers, AS, Crowder, CM şi Balser JR: Anestezice generale. În Brunton LL, Lazo, JL şi Parker, KL (eds.). Baza farmacologică a terapiei a lui Goodman şi Gilman. New York, McGraw-Hill, 2006, p. 341-368.

Goldberg, ME, Cantillo, J., Larijani, GE, et al.: Anesth. Analg. 82:1268-1272, 1996.

prospect Suprane (desfluran, USP). Baxter Healthcare Corporation 2005.

Smith, I., Nathanson, M. şi White, PF: Br. J. Anaesth. 76:435-445, 1996.

Iyer, RA, Baggs, RB şi Anders, MW: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 283:1544-1551, 1997.

Kharasch, ED şi Jubert, C.: Anesthesiology 91:1267-1278, 1999.

Kharasch, E., Schroeder, J., Bammler, T., şi colab.: Toxicol. Sci. 90:419-431, 2006.

Fatheree, RS şi Leighton, BL: Anesthesiology 101:531-533, 2004.

Kharasch, ED, Armstrong, AS, Gunn, K., şi colab.: Anesthesiology 82:1379-1388, 1995.

Kharasch, ED şi Thummel, KE: Anesthesiology 79:795-807, 1993.

Fişa Ultane (sevofluran). Laboratoarele Abbott 2006.

Jaaskelainen, SK, Kaisti, K., Suni, L., şi colab.: Neurology 61:1073-1078, 2003.

Schoenborn, BP şi Nobbs, CL: Mol. Pharmacol. 2:495-498, 1966.

Trudell, J., Koblin, D. şi Eger, E., al doilea: Anesth. Analg. 87:411-418, 1998.

Goto, T., Saito H., Shinkai M., şi colab.: Anesthesiology 86:1273-1278, 1997.

Goto, T.: Can. J. Anaesth. 49:335-338, 2002.

Higgins, TL, Murray, M., Kett, DH şi colab.: Intensive Care Med. 26:S413-421, 2000.

Fişă Diprivan (propofol) Emulsie injectabilă. AstraZeneca Rev. 08/2005.

McKeage, K. şi Perry, CM: CNS Drugs 17:235-272, 2003.

Fassoulaki, A., Sarantopoulos, C. şi Papilas, K.: Can. J. Anaesth. 40:10, 1993.

Trapani, G., Altomare, C., Sanna, E., et al.: Curr. Med. Chim. 7:249,

2000.

Langley, MS şi Heel, RC: Drugs 35:334-372, 1988.

Belelli, D., Lambert, JJ, Peters, JA, şi colab.: PNAS 94:11031-11036, 1997.

Fişa injectabilă de etomidat. Laboratoarele Bedford 03/2004.

Doenicke, AW, Roizen, MF, Hoernecke, R., şi colab.: Br. J. Anaesth. 83:464-466, 1999.

Sinha, AC şi Soliz, JM: Internetul J. Anesthesiol. 5, 2002.

Lipiner-Friedman, D., Sprung, CL, Laterre, PF, et al.: Crit. Care Med. 35:1012-1018, 2007.

Giese, JL, şi Stanley, TH: Pharmacotherapy 3:251-258, 1983.

Hustveit, O., Maurset, A. şi Oye, I.: Pharmacol. Toxicol. 77:355-359, 1995.

Hirota, K. şi Lambert, DG: Br. J. Anaesth. 77:441-444, 1996.

Hocking, G. şi Cousins, MJ: Anesth. Analg. 97:1730-1739, 2003.

Visser, E. şi Schug, SA: Biomed. Pharmacother. 60:341-348, 2006.

Anonim, Buletinul de informaţii: Ketamina. USDOJ.gov/ndic (accesat la 6 iunie 2007).

Hijazi, Y. şi Boulieu, R.: Drug Metab. Dispos. 30:853-858, 2002.

Williams, ML, Mager, DE, Parenteau, H., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 32:786-793, 2004.

Catterall, WA: Neuron 26:13-25, 2000.

Armstrong, CM, şi Hille, B.: Neuron 20:371-380, 1998.

Heinemann, SH, Terlau, H., Stuhmer, W., şi colab.: Nature 356:441-443, 1992.

Elinder, F., Nilsson, J. şi Arhem, P.: Physiol. Comportament. 92:1-7, 2007.

Lipkind, G. şi Fozzard, H.: Mol. Pharmacol. 68:1611-1622, 2005.

Li, H., Galue, A., Meadows, L., şi colab.: Mol. Pharmacol. 55:134-141, 1999.

Strichartz, G.: J. Gen. Physiol. 62:37-57, 1973.

Hille, B.: J. Gen. Physiol. 69:497-515, 1977.

Strichartz, G., Sanchez, V., Arthur, G. şi colab.: Anesth. Analg. 1:158-170, 1990.

Chernoff, DM şi Strichartz, GR: Biophys. J. 58:69-81, 1990.

Catterall, WA şi Mackie, K.: Anestezice locale. În Brunton,

LL, Lazo, JL şi Parker, KL (eds.). Baza farmacologică a terapiei a lui Goodman şi Gilman. New York, Companiile McGraw Hill, 2006, p. 369.

Gupta, SP: Chim. Rev. 91:1109-1119, 1991.

Buchi, J., şi Perlia, X.: Design of local anestetics. În Ariens, EJ (ed.). Design de medicamente. New York, Academic Press, 1972, voi. 3, p. 243.

Heavner, JE: Curr. Opinează. Anesteziol. 20:336-342, 2007.

Tucker, GT şi Mather, LE: Br. J. Anaesth. 47:1029-1030, 1975.

Eggleston, S. şi Lush, L.: Ann. Pharmacother. 30:851-857, 1996.

Tetzlaff, JE: Boston, Farmacologia clinică a anestezicelor locale; Butterworth, 1999, p. 258.

Simon, RAJ: Alergie Clin. Imunol. 74:623-630, 1984.

Karim, A., Ahmed, S., Siddiqui, R., şi colab.: Am. J. Med. 111:150-153,

2001.

Kaendler, L., Dorszewski, A. şi Daehnert, I.: Heart 90:e51, 2004.

Wilburn-Goo, D. şi Lloyd, L.: J. Am. Dent. conf. univ. 130:826-831, 1999.

Moore, T., Walsh, C. şi Cohen, M.: Arch. Intern. Med. 164:1192-1196, 2004.

Nunn, DB: Adv. Stud. Med. 6:106-108, 2006.

Goodell, J., Gilroy, G. şi Huntress, J.: Am. J. Health Syst. Farmacia. 45:2510-2513, 1988.

Lander, J., Weltman, B. şi So, S.: Cochrane Database Syst. Rev. 3, 2007.

Noorily, A., Noorily, S. şi Otto, R.: Anesth. Analg. 81:724-727, 1995.

Tush, G. şi Kuhn, R.: Ann. Pharmacother. 30:1251-1254, 1996.

Dahshan, A. şi Donovan, GK: Pediatrie 117:e806-809, 2006.

Alexson, SH, Diczfalusy, M., Halldin, M., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 30:643-647, 2002.

Wang, J., Backman, J., Taavitsainen, P., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 28:959-965, 2000.

Wang, JS, Backman, JT, Wen, X., şi colab.: Pharmacol. Toxicol. 85:201-205, 1999.

Hjelm, M., Ragnarsson, B. şi Wistrand, P.: Biochem. Pharmacol. 21:2825-2834, 1972.

Gaber, K., Harreus, UA, Matthias, C., şi colab.: Toxicology 229:157-164, 2007.

Paradis, B. şi Fournier, L.: Can. J. Anesth. 22:70-75, 1975.

Ruetsch, YA, Boni, T. şi Borgeat, A.: Curr. Top. Med. Chim. 1:175-182, 2001.

Whiteside, JB, şi Wildsmith, JAW: Br. J. Anaesth. 87:27-35, 2001.

Huang, Y., Pryor, M., Mather, L., şi colab.: Anesth. Analg. 86:797-804, 1998.

Glaser, C., Marhofer, P., Zimpfer, G., şi colab.: Anesth. Analg. 94:194-198, 2002.

Gantenbein, M., Attolini, L., Bruguerolle, B., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 28:383-385, 2000.

Halldin, M., Bredberg, E., Angelin, B., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 24:962-968, 1996.

Ekstrom, G. şi Gunnarsson, U.: Drug Metab. Dispos. 24:955-961, 1996.

Arlander, E., Ekstrom, G., Alm, C., şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 64:484-491, 1998.

Dayan PS, Litovitz TL, Crouch BI şi colab.: Ann. Emerg. Med. 28:442-445, 1996.

Igarashi, K., Kasuya, F. şi Fukui, M.: J. Pharmacobiodyn. 6:538-550, 1983.

Vree, TB, Simon, MAM, Gielen, MJM, et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 44:29-34, 1997.

van Oss, GE, Vree, TB, Baars, AM şi colab.: Eur. J. Anesteziol. 6:49-56, 1989.

Binshtok, AM, Bean BP şi Wu, J.: Nature 449:607-610, 2007.

deAraujo, D., Cereda, CS, Brunetto, G., et al.: Can. J. Anesth. 51:566-572, 2004.

Sendil, D., Bonney, IM, Carr, DB, şi colab.: Biomaterials 24:1969-1976, 2003.

CAPITOLUL 23

Histamina şi agenţi antihistaminici

JACK DERUITER

Histamina sau fi-imidazoletilamina este sintetizată din L-histidină de histidin decarboxilază, o enzimă care este exprimată în multe ţesuturi de mamifere, inclusiv celulele parietale ale mucoasei gastrice, mastocite şi bazofile şi sistemul nervos central (SNC). sistemul imunitar şi funcţia nervului central. De asemenea, este implicat în dezvoltarea embrionară, proliferarea şi diferenţierea celulelor, hematopoieza, inflamaţia şi vindecarea rănilor. Histamina îşi exercită efectele biologice diverse prin intermediul a patru tipuri de receptori. Implicarea histaminei în medierea reacţiilor imune şi de hipersensibilitate şi reglarea secreţiei de acid gastric a condus la dezvoltarea unor clase importante de medicamente utile în tratamentul simptomelor asociate tulburărilor alergice şi hipersecretorii gastrice.

O CHIMIA HISTAMINEI

Nomenclatură

Histamina, cunoscută trivial ca 4(5-)(2-aminoetil)imidazol, este compusă din punct de vedere structural dintr-un heterociclu imidazol şi catenă laterală de etilamină. Grupările metilen ale catenei laterale aminoetil sunt denumite a şi [3. Lanţul lateral este ataşat, prin intermediul grupării j8-CH2, la poziţia 4 a unui inel imidazol. Imidazolul N din poziţia 3 este desemnat pros (^) N, în timp ce N din poziţia 1 este denumit tele (t) N. Lanţul lateral N se distinge ca N“ (Fig. 23.1).

Ionizare şi tautomerizare

Histamina este un compus organic bazic (N’”’, pKa1 = 5,80; N pKa2 = 9,40; N“, pKa3 = 14,0) capabil să existe sub formă de amestec de diferite specii tautomere ionice şi neîncărcate (Fig. 23.2).2,3 Histamina există aproape exclusiv (96,6%) la specia asiologică monoscationică (96,6%). pH (7,4). La pH-uri mai mici, există un procent mai mare de specii dicationice. În apă, raportul dintre concentraţiile tautomerilor NT-H/N"-H a fost calculat a fi 4,2, ceea ce indică faptul că 80% din monocationul histaminei există ca NT-H şi 20% există ca N"-H în soluţie apoasă. De asemenea, pentru derivaţii de histamină, raportul dintre tautomeri depinde de prezenţa substituenţilor inelului imidazol, aşa cum se discută mai târziu în acest capitol.

Studiile privind relaţia structură-activitate sugerează că monocaţia aNH3+ este importantă pentru activitatea agonistă a receptorilor de histamină şi că existenţa tranzitorie a speciilor de histamină neîncărcate mai lipofile poate contribui la difuzia prin membranele celulare. Alte studii susţin propunerea că tautomerul NT-H al monocationului histaminei este specia farmacoforică la receptorul H1, în timp ce un sistem 1,3-tautomer este important pentru agonismul selectiv H2.

Stereochimie

În timp ce histamina este o moleculă achirală, receptorii de histamină exercită o stereoselectivitate ridicată faţă de liganzii chirali.5 Modelarea moleculară şi studiile relaţiei dintre activitate sterică asupra influenţei izomerismului conformaţional sugerează importanţa structurilor rotamerice trans-gauche în legarea receptorilor histaminei (Fig. 23.3). Deşi ambii conformeri există în soluţie, studiile cu analogi ai histaminei restricţionaţi conformaţional sugerează că trans-rotamerul histaminei posedă afinitate atât pentru receptorii H1 cât şi pentru H2, iar conformerul gauche este preferat pentru receptorii H3, dar nu pentru receptorii H1 sau H2.4

O HISTAMINA CA MESAGER CHIMIC

Cunoaşterea biodispoziţiei histaminei este importantă în înţelegerea implicării acestei substanţe în diferite patofiziologii, precum şi a acţiunilor diverşilor liganzi care fie îmbunătăţesc, fie blochează acţiunile sale. Fiecare dintre paşii „ciclului de viaţă” al histaminei reprezintă un punct potenţial pentru intervenţia farmacologică.

Biosinteză și distribuție

Histamina este sintetizată în aparatul Golgi a principalelor sale celule de stocare, mastocite și bazofile.6 Histamina este formată din aminoacidul natural L-histidină (S-histidină) prin cataliza fie a enzimei dependente de fosfat piridoxal histidin decarboxilază (HDC, EC, EC 24 aminoacid decarboxilază, fie aminoacid L-aromatic decarboxilază). (l-AAAD) (Fig. 23.4). Specificitatea substratului este mai mare pentru HDC față de l-AAAD. Inhibitorii HDC (HDCI) includ a-fluormetilhistidina (FMH), un inhibitor bazat pe mecanism și anumite flavonoide.7 Deși utili ca sonde farmacologice, HDCI nu s-au dovedit a fi utili din punct de vedere clinic.

Histamina se găsește în aproape toate țesuturile mamiferelor în concentrații cuprinse între 1 și mai mult de 100 ^g/g. Mastocitele și histamina sunt în concentrație deosebit de mare în piele și în celulele mucoase ale bronhiilor, intestinului, tractului urinar și țesuturilor adiacente circulației. Se găsește în concentrații mai mari în lichidul cefalorahidian al mamiferelor decât în plasmă și alte fluide corporale.

Depozitare și eliberare

Cea mai mare parte a histaminei este biosintetizată și stocată sub formă de complexe proteice în mastocite (complexate cu heparină) și granulocite bazofile (complexate cu condroitină).8,9 Histamina complexată cu proteine este stocată în granule secretoare și eliberată prin exocitoză ca răspuns la o mare varietate de produse imune (antigenice, xenobacteriale și non-imunitare) efecte și efecte colinergice) stimuli. Eliberarea histaminei ca unul dintre mediatorii ai

reacţiile de hipersensibilitate sunt iniţiate prin interacţiunea unui complex antigen-IgE cu membrana unei celule de stocare a histaminei. Această interacţiune declanşează activarea fosfokinazei C intracelulare (PKC), conducând la acumularea de inozitol fosfaţi, diacilglicerol şi calciu. Eliberarea exocitotică a histaminei urmează degranulării celulelor de stocare a histaminei.10 Degranularea are ca rezultat, de asemenea, eliberarea altor mediatori ai inflamaţiei, inclusiv prostaglandine, leucotriene, factor de activare a trombocitelor, kinine

etc.10 Eliberarea mediatorilor mastocitari poate fi inhibată de mai mulţi agenţi aşa cum este descris în secţiunile care urmează. Histamina este eliberată din mastocitele din mucoasa gastrică de către gastrină şi acetilcolină. Studiile neurochimice sugerează, de asemenea, că histamina este stocată şi eliberată din tracturile neuronale selectate din SNC.

Receptorii de histamină şi funcţiile fiziologice mediate de histamină

Odată eliberat, efectele fiziologice ale histaminei sunt mediate de receptori specifici de suprafaţă celulară. Studii ample de farmacologică şi biologie moleculară au evidenţiat prezenţa a cel puţin patru subtipuri diferite de receptori de histamină în sistemele de mamifere desemnate ca H1, H2, H3 şi H4 (Tabelul 23.1).10 Toate subtipurile de receptori de histamină sunt molecule transmembranare heptahelicale (TM1-TM7) care transduc semnale extracelulare de mesager secundar prin intermediul sistemelor G-protector intracelular. Aceşti receptori au constitu-

Capitolul 23 # Histamina şi agenţi antihistaminici 735 receptorul activ de semnalizare a proteinei G care este independentă de legarea agonistului histaminic.10,11 Astfel, ele există în două conformaţii care sunt în echilibru – o stare activă (constitutivă) şi inactivă. Cele patru subtipuri de receptori de histamină diferă prin expresie, locaţie, structura primară, procese precise de transducţie a semnalului şi funcţii fiziologice, aşa cum este indicat în Tabelul 23.1 şi detaliat aici. În general, receptorii H1 şi H2 par a fi mai larg exprimaţi decât receptorii H3 şi H4.10

Expresia receptorului histaminic H1 este larg răspândită, inclusiv neuronii SNC, muşchii netezi ai ţesuturilor respiratorii, gastrointestinale (GI), uterine, celule epiteliale şi endoteliale, neutrofile, eozinofile, monocite, celule dendritice, celule T, celule B, hepatocite şi condrocite. masa de 56 kd. Cele şapte domenii transmembranare constau dintr-o coadă scurtă intracelulară C-terminală (17 aminoacizi), situsuri de glicozilare N-terminale, situsuri de fosforilare pentru protein kinazele A şi C şi o buclă intracelulară mare (212 aminoacizi, TM3). sunt responsabili de legarea liganzilor receptorilor H1. Un reziduu de aspartat acid din TM3 (poziţia 107) pare a fi responsabil pentru legarea grupării amino protonate a lanţului lateral de etilamină a histaminei prin interacţiuni ionice. O asparagină (poziţia 207) din domeniul TM5 pare să interacţioneze cu atomul de azot NT al inelului imidazol al histaminei şi al lizinei (200) interacţionează cu azotul N~-nucleofil al ligandului natural.12,13.

Transducţia semnalului la receptorul H1 implică activarea lui Gaq11 care stimulează fosfolipaza C intracelulară (PLC) pentru a hidroliza fosfatidilinozitida în inozitol-1,4,5-trifosfat (IP3) şi 1,2-diacilglicerol (DAG). IP3 promovează eliberarea intracelulară de calciu, în timp ce DAG poate stimula diverse căi biochimice, inclusiv fosfolipaza A2 şi D, transcripţia genei mediată de NF^B, precum şi producţia de adenozin monofosfat ciclic (cAMP) şi oxid nitric sintază (NOS). luând în considerare o parte din suprapunerea liganzilor legaţi de fiecare subtip de receptor. Au fost descrise polimorfisme ale receptorilor H1, deşi nu este încă clar modul în care acestea influenţează legarea histaminei sau răspunsul clinic la medicamentele antihistaminice H1.14

Ca urmare a localizării tisulare pe scară largă şi a funcţiilor variate ale acestor ţesuturi, receptorii H1 mediază o serie de procese fiziologice, inclusiv prurit, durere, vasodilataţie, permeabilitate vasculară, hipotensiune arterială, înroşire, cefalee, tahicardie, bronhoconstricţie, stimularea căilor respiratorii vagale.

nervii aferenţi şi receptorii de tuse şi scăderea timpului de conducere a nodului atrioventricular. În ceea ce priveşte celulele implicate în răspunsul imunitar, histamina eliberată care acţionează la receptorii Hi determină creşterea expresiei moleculei de adeziune celulară şi chemotaxia eozinofilelor şi neutrofilelor, creşterea capacităţii celulelor prezentatoare de antigen, activitate costimulatoare asupra celulelor B, blocarea imunităţii umorale şi a producţiei de IgE, creşterea imunităţii (inducerea interferonului) şi a imunităţii celulare (IF) autoimunitatea.9,10,15,16 Aceste procese contribuie la inflamaţia alergică asociată cu eliberarea histaminei şi stau la baza terapiei medicamentoase antihistaminice pentru tratamentul alergiei. Trebuie remarcat, totuşi, că alţi mediatori eliberaţi cu histamină contribuie şi ei la aceste acţiuni imunologice şi alergene.15,16 În SNC, activarea receptorilor Hi influenţează ciclurile de somn şi veghe, aportul alimentar, reglarea termică, emoţiile şi comportamentul agresiv, locomoţia, memoria şi învăţarea.10

Receptorii H2 sunt exprimaţi în diferite ţesuturi unde mediază secreţia de acid gastric, permeabilitatea vasculară, hipotensiunea arterială, înroşirea feţei, cefaleea, tahicardia, activitatea cronotropă şi inotropă, bronhodilataţia şi producţia de mucus respirator. Acest receptor este compus din 359 de aminoacizi şi are o masă moleculară de 40 kd. Ca şi receptorul H1-, acest receptor are situsuri de glicozilare N-terminale şi situsuri de fosforilare în capătul C-terminal.10,12,13 Are, de asemenea, un reziduu de aspartat în TM3 şi reziduuri de treonină/aspartat şi tirozină/aspirat în TM5, care leagă agoniştii. Cea mai notabilă diferenţă între structurile receptorilor H1 şi H2 donaţi este a treia buclă intracelulară mult mai scurtă şi bucla C-terminală mai lungă a proteinei receptorului H2.

În majoritatea ţesuturilor, transducţia semnalului receptorului H2 implică activarea gazului, care stimulează adenilat ciclaza promovând sinteza cAMP. În unele ţesuturi, receptorii H2 pot fi legaţi de proteinele Gq care stimulează PLC pentru a forma IP3 şi DAG, care reglează nivelurile intracelulare de calciu şi alte procese, inclusiv protein kinaze.

Pe lângă reglarea secreţiei de acid gastric şi a funcţiilor cardiovasculare enumerate anterior, receptorii H2 modulează funcţia imună prin scăderea chemotaxiei eozinofilelor şi neutrofilelor, inducând interleukina-10, suprimând interleukina-12 de către celulele dendritice, dezvoltând Th2 sau inducerea toleranţei celulelor dendritice, inducerea imunităţii celulelor dendritice, inducerea imunităţii şi suprimarea imunităţii celulare. celulele şi citokinele.10 Astfel, acest receptor joacă, de asemenea, un rol indirect în alergie, autoimunitate, boli maligne şi respingere a grefei. De asemenea, poate avea un rol neuroendocrin în SNC.

Cea mai mare densitate de receptori H3 apare în SNC, în principal în striat, substanţă neagră şi cortex.10,17 În SNC, acest subtip de receptor poate fi un heteroreceptor presinaptic şi reglează eliberarea de histamină, dopamină, serotonină, noradrenalina şi acetilcolină.

Receptorii H3 joacă, de asemenea, un rol mai mic în nervii periferici şi ţesuturile unde par să prevină bronhoconstricţia excesivă; mediază pruritul (fără implicarea mastocitelor) şi poate fi implicat în controlul inflamaţiei neurogene prin bucle de feedback local neuron-mastocit. Receptorul H3 este format din 445 de aminoacizi şi are o masă de 70 kd. Este cuplat la o proteină Gi/o, care inhibă acţiunea adenilat-ciclazei şi reglează MAP kinazei şi nivelurile intracelulare de calciu. Există o mică omologie de secvenţă între receptorii H3 şi H1 şi H2 (doar 20% per subtip de receptor).17

Receptorii H4 par să fie implicaţi în diferenţierea celulelor hematopoietice (mieloblaste şi promielocite) şi să moduleze funcţia imună prin creşterea calciului citosolic în eozinofile, creşterea chemotaxiei eozinofilelor şi creşterea producţiei de interleukine-16.10 Astfel, aceste subtipuri de receptori pot fi, de asemenea, implicate în răspunsul alergic. Un rol pentru acest subtip de receptor în SNC rămâne de definit. Receptorul H4 este compus din 390 de aminoacizi şi este cuplat la o proteină Gi/o, care transmite semnale intracelulare similare cu receptorii H3.10,18.

Rolul histaminei în inflamaţia alergiei merită o discuţie suplimentară, deoarece atât de multe produse terapeutice pe bază de histamină vizează acest proces. Inflamaţia rezultă dintr-un set complex de evenimente celulare care implică mediatori şi semnale redundanţi. Histamina este eliberată din granulele mastocitelor şi bazofilelor (cunoscute şi ca celule FceRI+) împreună cu triptaza şi alţi mediatori preformaţi, precum şi leucotrienele, prostaglandinele şi alţi mediatori nou generaţi. Această eliberare ca răspuns la reticulare a IgE de suprafaţă de către alergen sau prin mecanisme care sunt independente de IgE. În timp ce majoritatea efectelor histaminei în bolile alergice sunt mediate prin receptorii H1, hipotensiunea arterială, tahicardia, înroşirea feţei şi durerile de cap apar ca urmare a acţiunii histaminei atât la receptorii H1 cât şi la receptorii H2 din sistemul vascular. De asemenea, mâncărimea cutanată şi congestia nazală pot apărea atât prin receptorii H1 cât şi prin receptorii H3. Pe lângă rolul său în răspunsul alergic timpuriu la antigen, histamina acţionează ca un semnal stimulator pentru producerea de citokine şi exprimarea moleculelor de adeziune celulară şi a antigenelor de clasa II, contribuind astfel la răspunsul alergic târziu.9-11.

Pe lângă aceste acţiuni, histamina exercită şi alte efecte imunomodulatoare importante şi variabile prin subtipurile sale de receptori.10,19 În primul rând, expresia receptorilor se modifică în funcţie de stadiul de diferenţiere celulară şi de influenţele tisulare locale. În al doilea rând, în funcţie de predominanţa tipului de receptor, histamina poate avea efecte proinflamatorii sau antiinflamatorii. Prin receptorul H1, histamina are activitate proinflamatorie şi este implicată în dezvoltarea mai multor aspecte ale răspunsului imun specific antigenului, inclusiv maturarea celulelor dendritice şi modularea echilibrului celulelor T helper de tip 1 (Th1) şi celulelor T helper de tip 2 (Th2). Histamina poate induce o creştere a proliferării celulelor Th1 şi a producţiei de interferon şi poate bloca răspunsurile imune umorale prin intermediul acestui mecanism. De asemenea, induce eliberarea de citokine proinflamatorii şi enzime lizozomale din macrofagele umane şi are

capacitatea de a influenţa activitatea bazofilelor, eozinofilelor şi fibroblastelor. În cele din urmă, histamina poate juca un rol în autoimunitate şi boli maligne prin receptorul H1.

Încetarea acţiunii histaminei

Există trei modalităţi principale de a înceta efectele fiziologice ale histaminei3,20,21:

Absorbţia celulară: Studiile pe animale au documentat absorbţia histaminei de către multe celule. În special, absorbţia este un proces dependent de temperatură şi parţial de Na+ în glandele gastrice de iepure, iar histamina este metabolizată o dată în celulă.

Desensibilizarea celulelor: Unele ţesuturi care conţin receptorii ^ prezintă o pierdere omogenă a sensibilităţii la acţiunile histaminei, poate ca urmare a modificării receptorului.

Metabolism: Cea mai comună cale de încetare a acţiunii histaminei implică inactivarea enzimatică, aşa cum este discutat mai detaliat aici.

Histamina eliberată este rapid inactivată de metabolism prin două căi, aşa cum se arată în Figura 23.5. O cale implică NT-metilarea prin intermediul enzimei histamină N-metiltransferaza (HMT; EC 2.1.1.8). Această enzimă este larg distribuită în ţesuturile mamiferelor şi catalizează transferul unei grupări metil de la S-adenosil-L-metionină (SAM) la tele-azotul inel al histaminei, producând NT-metilhistamină şi S-adenosil-L-homocisteină (Fig. 23.5). Cealaltă cale de catabolism implică dezaminarea oxidativă de către diaminoxidază (DAO; EC 1.4.3.6), producând imidazol acetaldehidă, care este oxidată în continuare la acid imidazol acetic de către aldehid dehidrogenaze (ALD-DH). În mod similar, NT-metilhistamina este convertită atât de DAO, cât şi de monoaminoxidază (MAO), urmată de ALD-DH în acid N-metil imidazol acetic (Fig. 23.5). Toţi aceşti metaboliţi sunt lipsiţi de activitate agonistă a receptorilor de histamină.

Funcţiile histaminei în legătură cu intervenţia farmacologică

Histamina prezintă o mare varietate de funcţii atât fiziologice, cât şi patologice în diferite ţesuturi şi celule. Acţiunile histaminei care prezintă interes atât din punct de vedere farmacologic, cât şi din punct de vedere terapeutic includ (a) rolul său important, dar limitat, ca mediator chimic al hipersensibilităţii şi al reacţiilor inflamatorii alergice, (b) un rol major în reglarea secreției de acid gastric şi (c) un rol emergent ca neurotransmiţător în SNC.

Oantihistaminice

Termenul antihistaminic s-a referit istoric la medicamente care blochează acţiunile histaminei la receptorii H1, mai degrabă decât la alte subtipuri de receptori ai histaminei. Dezvoltarea medicamentelor antihistaminice a început cu zeci de ani în urmă odată cu descoperirea de către Fourneau şi Bovet22 că piperoxanul ar putea proteja animalele de spasmul bronşic indus de histamină. Această constatare a fost urmată de sinteza mai multor N-feniletilendiamine cu activităţi antihistaminice superioare celor ale piperoxanului.23 Alte studii tradiţionale de structură-activitate din această serie, bazate în mare parte pe

principiile izosterismului şi modificării grupurilor funcţionale, au condus la introducerea în anii 1940 până în anii 1970 a diferitelor antihitamine care conţin H11-inchilamine. Aceste antihistaminice, denumite acum antihistaminice de prima generaţie sau clasice, sunt legate structural şi includ mai mulţi eteri aminoalchilici, etilendiamine, piperazine, propilamine, fenotiazine şi dibenzocicloheptene. În plus faţă de acţiunea antihistaminica H1, aceşti compuşi prezintă o serie de alte activităţi farmacologice care contribuie fie la aplicaţii terapeutice suplimentare, fie limitează utilizarea ca reacţii adverse. Mai recent, au fost dezvoltate şi introduse mai multe antihistaminice de a doua generaţie sau „nesedative".10,23 Agenţii de a doua generaţie sunt derivaţi ai mai multor agenţi de prima generaţie, dar au fost modificaţi pentru a fi mai specifici în acţiunea farmacologică şi limitaţi în distribuţia lor tisulară sau profilurile de acumulare.

Mecanismul de acţiune

Este cunoscut acum că antihistaminicele H1 acţionează ca agonişti inversi care se combină cu şi stabilizează forma inactivă a receptorului H1, deplasând echilibrul către starea inactivă.10 Astfel, ele antagonizează efectiv acţiunile histaminei la receptorii H1. Din punct de vedere istoric, antihistaminicele H1 au fost evaluate in vitro în ceea ce priveşte capacitatea lor de a inhiba spasmele induse de histamină într-o bandă izolată de ileon de cobai. Antihistaminicele pot fi evaluate in vivo în ceea ce priveşte capacitatea lor de a proteja animalele împotriva efectelor letale ale histaminei administrate intravenos sau prin aerosoli.

Pentru a distinge antagonismul histaminei de alte moduri de acţiune, indicele pA este aplicat în testele in vitro. Indicele pA2 este definit ca inversul logaritmului concentraţiei molare a antagonistului care reduce răspunsul unei doze duble de agonist la cel al unei singure. Antihistaminicele H1 mai puternice prezintă o valoare pA2 semnificativ mai mare decât 6. Deşi există multe capcane care trebuie evitate în interpretarea studiilor privind relaţia structură-activitate (SAR) folosind valori pA2, următorul exemplu ilustrează distincţia antagonismului competitiv. Valorile pA2 pentru antagonismul pirilaminei (mepiramină) variază de la 9,1 la 9,4 cu bronhiile umane şi ileonul de cobai.24,25 În schimb, valoarea pA2 la cobai (receptor H2) este de 5,3. Astfel, se poate concluziona că pirilamina este un inhibitor slab, necompetitiv al histaminei la receptorii H2 şi un inhibitor competitiv la receptorii H1. Caracteristicile structurale necesare pentru interacţiunea eficientă a acestor receptori sunt discutate în continuare. Unele antihistaminice H1 pot bloca, de asemenea, eliberarea de histamină. Concentraţiile, totuşi, sunt considerabil mai mari decât cele necesare pentru a produce o blocare semnificativă a receptorilor de histamină. Cu toate acestea, antihistaminicele H1 nu blochează producţia de anticorpi sau interacţiunile antigen-anticorp.10,26.

DAO (periferie) sau MAO (creier)

ALD-DH

Figura 23.5 • Metabolismul histaminei. (ALD-DH, aldehid dehidrogenază; PRT, fosforiboziltransferază.)

Relaţii structură-activitate la receptorii H1

Antihistaminicele Hi sunt acum subîmpărţite în două mari grupuri – antihistaminice de prima generaţie sau clasice şi antihistaminice de a doua generaţie sau „nesedative" – bazate în principal pe profilurile lor farmacologice generale.10,23,27 Diferenţele dintre aceste două serii sunt discutate mai detaliat în secţiunile care urmează. Cele mai detaliate analize SAR publicate pentru antihistaminice, totuşi, se concentrează pe cerinţele structurale pentru agenţii de prima generaţie.22-24 Din aceste studii, cerinţele structurale pentru acţiunea H1-antihistaminice au fost identificate aşa cum se arată în Figura 23.6. În această structură, Ar este arii (inclusiv grupări fenil, fenil substituit şi heteroaril cum ar fi 2-piridil); Ar' este o a doua grupare arii sau arilmetil; X este un atom de legătură al O, C sau N; (CH2)n reprezintă o catenă de carbon, de obicei etil; iar NRR' reprezintă o funcţie amină de bază, terminală. Natura atomului de legătură, precum şi modelul de substituţie cu diaril şi fragmentul amină au fost utilizate pentru a subclasifica antihistaminicele de prima generaţie aşa cum este indicat în secţiunile următoare.

Acest model de substituţie diaril este prezent atât în antihistaminicele din prima cât şi în cea de-a doua generaţie şi este în esenţă o afinitate semnificativă pentru receptorii H1.22-24 În plus, mai multe studii SAR sugerează că cele două fragmente arii trebuie să fie capabile să adopte o conformaţie necoplanară unul faţă de celălalt pentru o interacţiune optimă cu receptorul H1, aşa cum ar putea fi cele două sisteme aromatice triciclice. (fenotiazine, dihenzociclohеptani şi heptene), dar din nou trebuie să fie necoplanare pentru o interacţiune eficientă cu receptorul. Majoritatea aminelor H1-antihista conţin substituenţi într-unul dintre inelele arii (de obicei benzen), iar aceştia influenţează potenţa histaminei, precum şi biodispoziţia, aşa cum s-a discutat pentru clasele individuale de compuşi în secţiunile următoare.

În multe dintre antihistaminicele de prima generaţie sau clasice, atomul de azot terminal este un fragment dimetil simplu. Amina poate face, de asemenea, parte dintr-o structură heteroiclică, totuşi, aşa cum este ilustrat de piperazine, unele propilamine (pirolidine şi piperidine), unele fentiazine, dibenzocicloheptene şi antihistaminice de a doua generaţie. În toate cazurile, fragmentul amino este bazic, cu pKas variind de la 8,5 la 10, şi astfel se presupune că este protonat atunci când este legat de receptor. Porţiunea amină este de asemenea importantă în dezvoltarea formelor de dozare stabile, solide prin formarea de sare.

Lanţul de carbon al antihistaminicelor H1 tipice este format din doi sau trei atomi.22-24 Ca urmare, distanţa dintre punctul central al sistemului ciclic diaril şi atomul terminal de azot în conformaţia extinsă a acestor compuşi variază de la 5 la 6 angstromi (A). O distanţă similară între aceste fragmente cheie este observată pentru acele antihistaminice cu libertate conformaţională mai mică. În unele serii structurale, ramificarea lanţului de carbon are ca rezultat reducerea

Ar /R

X-(CH2)nN\
Ar' R'

Figura 23.6 • Structura generală a antihistaminice.

Capitolul 23 # Histamina şi agenţi antihistaminici 739 activitate antihistaminica. Există, totuşi, excepţii, aşa cum demonstrează prometazina, care are o activitate mai mare decât omologul său neramificat. Când carbonul adiacent atomului de azot terminal este ramificat, există posibilitatea asimetriei. Legarea stereoselectivă a receptorului H1 nu este observată, totuşi, atunci când chiralitate există în acest loc.29 De asemenea, în compuşii cu un lanţ de carbon nesaturat substituit asimetric (pirobutamina şi triprolidină), un izomer geometric prezintă de obicei afinitate mai mare pentru receptor decât celălalt.

Fragmentul de conectare X al antihistaminicelor H1 tipice poate fi un fragment carbon-oxigen saturat sau pur şi simplu un atom de carbon. Acest grup, împreună cu lanţul de carbon, pare să servească în primul rând ca un grup de distanţă pentru fragmentele farmacoforice cheie. Multe antihistaminice care conţin un atom de carbon în porţiunea de legătură sunt chirale şi prezintă legare stereoselectivă la receptor. De exemplu, în seria feniraminei şi carbinoxaminei, acest atom este chiral, iar analizele in vitro indică faptul că enantiomerii cu configuraţia S au afinitate mai mare pentru receptorii H1.30

În general, antihistaminicele de prima şi a doua generaţie sunt substanţial mai lipofile decât agonistul endogen, histamina (sau antagoniştii H2).31 Această diferenţă de lipofilitate rezultă în principal din prezenţa celor două inele arii şi a fragmentelor amino substituite şi, prin urmare, poate reflecta pur şi simplu cerinţele structurale diferite pentru acţiunea antagonistului faţă de receptorul H1.

Natura fragmentului de legătură şi natura structurală a fragmentelor arii au fost utilizate pentru a clasifica antihistarninele aşa cum este indicat în secţiunile care urmează. Mai mult, variaţiile grupărilor diaril, fragmentele de conectare X şi natura substituţiei în lanţul lateral alchil sau azotul terminal între diferitele medicamente explică diferenţele observate în potenţa antihistaminica, precum şi profilurile farmacologice, de biodispoziţie şi de reacţii adverse. Capacitatea acestor medicamente de a prezenta o serie de activităţi farmacologice se datorează în mare parte faptului că pot interacţiona cu receptorii H1 din întreg organismul şi că conţin farmacoforul de bază necesar pentru legarea de receptorii muscarinici, precum şi adrenergici şi serotoninergici (Tabelul 23.2). Au fost analizate relaţiile dintre structura antihistaminice şi aceste acţiuni suprapuse (H1-antistaminic, anticolinergic şi anestezic local).

Consideraţii generale farmacologice şi terapeutice

Antihistaminicele clasice au fost utilizate pe scară largă pentru tratamentul simptomatic (strănut, rinoree şi mâncărime la nivelul ochilor, nasului şi gâtului) al rinitei alergice (febra fânului, polinoză), urticariei cronice idiopatice şi al altor câteva boli legate de histamină.10 receptorii H1 periferici, care mediază procesele imune şi inflamatorii caracteristice acestor patologii. Aceste medicamente ameliorează cel mai bine simptomele bolilor alergice la începutul sezonului, când numărul de polen este scăzut. Antihistaminicele reduc, de asemenea, numărul, dimensiunea şi durata zgomoturilor şi mâncărimii în urticaria cronică atunci când sunt utilizate prompt. Majoritatea dovezilor clinice sugerează că nu există nicio diferenţă semnificativă în eficacitatea terapeutică pentru agenţii de prima şi a doua generaţie în tratamentul acestor afecţiuni. Antihistaminicele au fost utilizate pe scară largă pentru ameliorarea simptomelor

astm şi infecţii ale căilor respiratorii superioare, inclusiv răceala comună, otita medie şi sinuzita. Majoritatea dovezilor clinice10 nu susţin o astfel de utilizare decât dacă astmul sau infecţia este însoţită de inflamaţie alergică. De asemenea, antihistaminicele nu trebuie utilizate singure în analfilaxie, ci pot fi utilizate împreună cu epinefrină pentru a ameliora orice simptome mediate de receptorii H1.10

După cum sugerează profilurile farmacologice generale menţionate mai sus, multe antihistaminice pot interacţiona cu diverşi receptori de neurotransmiţători şi alte ţinte biomacromoleculare.10 Acest lucru este cel mai evident printre agenţii de prima generaţie, dintre care mulţi funcţionează ca antagonişti la receptorii muscarinici şi, într-o măsură mai mică, receptorii adrenergici, serotoninergici şi dopaminergici. Agenţii de prima generaţie tind, de asemenea, să atingă şi să menţină niveluri mai ridicate în creier decât agenţii din a doua generaţie, rezultând acţiuni farmacologice bazate pe SNC.10 Deşi unele dintre aceste interacţiuni non-receptori ţintă pot avea valoare terapeutică (aşa cum se discută în continuare), mai frecvent se manifestă ca reacţii adverse care limitează consumul de droguri. Acest lucru este valabil în special pentru efectele anticolinergice periferice produse de aceste medicamente şi pentru interacţiunile cu mai multe sisteme de neurotransmiţători din SNC care au ca rezultat sedare, oboseală şi ameţeli (vezi Tabelul 23.2).

Câteva antihistaminice de prima generaţie, în special fenotiazinele şi eteri aminoalchilici, au acţiuni antiemetice şi, prin urmare, pot fi utile în tratamentul greaţei şi vărsăturilor şi pentru vertij şi rău de mişcare.10,26,27. Câteva dintre fenotiazine au o utilizare limitată în parkinsonism ca urmare a blocării receptorilor centrali, a muscarinicităţii lor10,26,27. Antihistaminicele, inclusiv prometazina, pirilamina, tripelenamina şi difenhidramina, prezintă, de asemenea, activitate anestezică locală care poate fi utilă din punct de vedere terapeutic32.

Multe dintre antihistaminicele de prima generaţie penetrează cu uşurinţă bariera hemato-encefalică (BBB) datorită lipofilităţii lor şi menţin concentraţii semnificative în SNC, deoarece nu sunt substraturi pentru pompa de eflux de glicoproteină P care sunt exprimate pe celulele endoteliale ale sistemului vascular al SNC. Lipsa afinităţii pompelor de eflux a glicoproteinei P pare să fie direct legată de greutatea moleculară relativ scăzută şi dimensiunea redusă a antihistaminicelor de prima generaţie. antihistaminicele sunt efecte nedorite în tratamentul bolilor bazate pe alergii. În plus, blocarea receptorilor centrali H1 are ca rezultat, de asemenea, scăderea performanţelor cognitive şi psihomotorii, precum şi creşterea apetitului şi creşterea în greutate, toate considerate a fi efecte adverse limitatoare ale terapiei.10,33.

Efectele toxice cardiace induse de antihistaminice Hi apar rar şi sunt independente de ocuparea receptorilor H1.10,33,34 După cum sa menţionat anterior, antihistaminicele H1 de prima generaţie au activitate antimuscarinică şi de blocare ^-adrenergică şi astfel pot determina prelungirea intervalului QT în funcţie de doză. Primele două antihistaminice H1 de a doua generaţie, astemizolul şi terfenadina, s-au dovedit a fi chiar mai cardiotoxice decât agenţii de prima generaţie, în special atunci când sunt utilizate în combinaţie cu alte medicamente. Acest lucru a dus la retragerea lor de pe piaţă. Efectele cardiace ale antihistaminicelor de a doua generaţie sunt discutate mai detaliat în secţiunea următoare a acestui capitol.

Obiectivul principal al dezvoltării medicamentelor antihistaminice în ultimele decenii s-a concentrat pe dezvoltarea de noi medicamente cu selectivitate mai mare pentru receptorii H1 şi lipsite de acţiuni nedorite ale SNC şi cardiovasculare. canale la concentraţii terapeutice. Proprietăţile farmacologice ale acestor agenţi vor fi discutate mai detaliat.

Există relativ puţine studii publicate cu privire la profilurile farmacocinetice şi de biodispoziţie ale antihistaminicelor de prima generaţie.10,31 În general, compuşii sunt activi pe cale orală şi bine absorbiţi, dar biodisponibilitatea orală poate fi limitată de metabolismul de prim pasaj. Metaboliţii formaţi depind de structura medicamentului în mare măsură, dar implică de obicei fragmentul amino terţiar. Această funcţionalitate poate fi supusă N-dezalchilării oxidative succesive, dezaminării şi conjugării cu aminoacizi a acidului rezultat. Gruparea amină poate suferi, de asemenea, N-oxidare (care poate fi reversibilă) sau conjugare directă cu glucuronid. Agenţii de prima generaţie cu inele aromatice nesubstituite şi activate (fenotiazine) pot suferi hidroxilare aromatică pentru a produce fenoli, care pot fi eliminaţi ca conjugaţi. Sunt disponibile date farmacocinetice mai

detaliate pentru agenţii de a doua generaţie şi sunt incluse în monografiile care urmează şi în Tabelul 23.3.

H|-antihistaminicele prezintă diverse interacţiuni medicamentoase semnificative atunci când sunt administrate concomitent cu alţi agenţi terapeutici. De exemplu, inhibitorii MAO prelungesc şi intensifică acţiunile anticolinergice ale antihistaminicelor. De asemenea, efectele sedative ale acestor agenţi pot potenţa activitatea depresivă a barbituricelor, alcoolului, analgezicelor narcotice şi a altor depresive.10,23,31.

Clasele de antihistaminice de prima generaţie

AMINOALCHIL ETERI (ETANOLAMINE)

Antihistaminicele aminoalchil eter sunt caracterizate prin prezenţa unui fragment de legătură CHO (X) şi a unui lanţ cu doi sau trei atomi de carbon ca fragment de legătură între grupările diaril cheie şi amino terţiar (Fig. 23.7). Majoritatea compuşilor din această serie sunt derivaţi simpli de N,N-dimetiletanolamină şi sunt astfel clasificaţi în mai multe texte. Clemastina şi difenilpiralina diferă de acest model structural de bază, prin aceea că fragmentul bazic de azot şi cel puţin o parte a lanţului de carbon fac parte dintr-un sistem inelar heterociclic şi

Ar' C O — CH2-CH2 — N

Ar R'

Figura 23.7 • Structura generală a eterilor aminoalchilici.

între atomii de oxigen şi atomi de azot există trei atomi de carbon. Azotul bazic din toţi aceşti compuşi nu este doar esenţial pentru afinitatea de legare, dar serveşte şi ca fragment pentru formarea sărurilor solide, stabile.

Difenhidramina, derivatul difenil simplu, a fost primul membru util din punct de vedere clinic al seriei de etanolamine şi serveşte drept prototip. Alţi derivaţi utili din punct de vedere terapeutic ai difertidraniinei au fost obţinuţi prin substituirea para a metil (metildifenhidramină), metoxi (medrilamină), clor (clordifenhidramină) sau brom (bromodifenhidramină) pe unul dintre inelele fenil. Se pare că aceşti derivaţi au profiluri terapeutice mai bune decât difenhidramina din cauza efectelor adverse reduse.10,31 Înlocuirea unuia dintre inelele fenil ale difenhidraminei cu o grupare 2-piridil, ca în doxilamină şi carbinoxamină, îmbunătăţeşte activitatea antihistaminica, aşa cum este demonstrat de valorile pA2 in vitro şi datele de dozare terapeutică232. Aceşti compuşi prezintă activităţi antihistaminice orale cu 40 şi, respectiv, 2 mai mari decât difenhidramina în modelele de testare pe animale.31

Ca rezultat al carbonului benzilic substituit asimetric, majoritatea eterii aminoalchilici sunt optic activi. Cele mai multe studii indică faptul că enantiomerii individuali diferă semnificativ în activitatea antihistaminica, activitatea rezidând predominant în enantiomerii S.30,35.

Structura diaril terţiar aminoalchil eter care caracterizează aceşti compuşi serveşte şi ca un farmacofor pentru receptorii muscarinici (Tabelul 23.2). Drept urmare, medicamentele din acest grup posedă o activitate anticolinergică semnificativă, care contribuie nu numai la utilizarea lor terapeutică ca antiemetice, rău de mişcare şi medicamente anti-Parkinson, ci şi la profilul de efecte adverse (gura uscată, vedere înceţoşată, retenţie urinară, constipaţie, tahicardie). Somnolenţa, precum şi alte efecte SNC, este un efect secundar comun al eterii aminoalchilici terţiari, probabil ca rezultat al capacităţii acestor compuşi de a pătrunde în BBB şi de a ocupa receptorii H1 centrali. Deşi această acţiune centrală este exploatată în somnifere fără prescripţie medicală (OTC), ea poate interfera cu îndeplinirea sarcinilor care necesită vigilenţă mentală.10,26,27 Frecvenţa efectelor secundare gastro-intestinale în această serie de antihistaminice este relativ scăzută, în comparaţie cu antihistaminicele etilendiaminice.10,26,27.

În ciuda utilizării lor îndelungate şi extinse, datele farmacocinetice ale acestei serii de compuşi sunt relativ limitate. Majoritatea membrilor acestei serii par a fi metabolizaţi pe scară largă prin căi care includ N-oxidarea şi N-dezalchilare oxidativă succesivă urmată de oxidarea aldehidelor şi conjugarea aminoacizilor.31 Proprietăţile cinetice cunoscute ale membrilor reprezentativi ai acestei clase de antihistaminice sunt rezumate în Tabelul 23.3.10.

Structurile derivaţilor de aminoalchil eter cu proprietăţi fizico-chimice, date de activitate terapeutică de bază şi informaţii despre forma de dozare sunt furnizate în monografiile care urmează.

Clorhidrat de difenhidramină, tannat şi citrat. Clorhidratul de difenhidramină, clorhidratul de 2-(difenilmetoxi)-N,N-dimetiletanamină (Benadryl), este o bază liberă uleioasă, solubilă în lipide, disponibilă sub formă de sare clorhidrat cu gust amar, care este o pulbere cristalină stabilă, albă, solubilă în apă (1:1), (1:2) şi alcool 1:2 (1:2) şi alcool (1:2). Sarea are o valoare pKa de 9, iar o soluţie apoasă 1% are un pH de aproximativ 5. Celelalte săruri prezintă proprietăţi comparabile.

În plus faţă de acţiunea antihistaminica, difenhidramina prezintă proprietăţi antidischinetice, antiemetice, antitusive şi antimuscarinici şi sedative. În intervalul obişnuit de doze de la 25 la 400 mg, difenhidramina nu este un antihistaminic H1 foarte activ. Transformarea într-o sare de amoniu cuaternară nu modifică foarte mult acţiunea antihistaminica, dar creşte acţiunea anticolinergică.

Ca agent antihistaminic, difenhidramina este recomandată în diferite afecţiuni alergice şi, mai puţin, ca medicament antitusiv şi Parkinsonism. Este, de asemenea, utilizat în produsele OTC pentru somn. Se administrează fie pe cale orală, fie pe cale parenterală în tratamentul urticariei, al rinitei sezoniere (febra fânului) şi al unor dermatoze. Cel mai frecvent efect

secundar este somnolența, iar utilizarea concomitentă a alcoolului și a altor medicamente deprimante ale SNC trebuie evitată.

Forme de dozare: Tablete (12,5, 25 și 50 mg); capsule

(25 și 50 mg); benzi orale de dezintegrare (12.5 și

25 mg); soluții, elixiruri și siropuri (12,5 mg/5 ml); suspensie (25 mg/5 ml); și injecție (50 mg/ml).

Doze uzuale pentru adulți:

Antihistaminic: 25 până la 50 mg la fiecare 4 până la 6 ore (maximum 300 mg/zi)

Lichid antitusiv: 25 până la 50 mg la 4 ore (lichid) sau 25 mg la 4 ore (sirop); nu depășește 300 mg/zi

Răul de mișcare: 25 până la 50 mg la fiecare 4 până la 6 ore (maximum 300 mg/zi)

Dimenhidrinat. Sarea 8-cloroteofilinat (teoclat) a difenhidraminei, 8-cloroteofilina 2-(difenilmetoxi)-N,N-dimetiletilamina (Dramamine), este o pulbere cristalină albă, inodoră, foarte solubilă în apă și liber solubilă în alcool și cloroform.

Dimenhidrinatul este recomandat pentru greața de rău de mișcare și pentru hiperemesis gravidarum (greață de sarcină). Pentru prevenirea răului de mișcare, doza trebuie luată cu cel puțin 0,5 ore înainte de a începe o călătorie. Trebuie respectate precauțiile enumerate pentru difenhidramină.

Forme de dozare: tablete (50 mg), lichid (12,5 mg/5 ml,

15,62 mg/5 ml), injecție (50 mg/ml)

Doza uzuală (răul de mișcare):

Adulți/copii cu vârsta > 12 ani: 1 până la 2 comprimate sau comprimate masticabile (50-100 mg) la fiecare 4 până la 6 ore, să nu depășească 8 comprimate sau comprimate masticabile (400 mg) în 24 de ore

Dimenhidrinat

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi mai puţin de 12 ani: 1/ la 1 comprimat sau comprimat masticabil (25-50 mg) la fiecare 6 până la 8 ore, să nu depăşească 3 comprimate în 24 de ore

Copii cu vârsta între 2 şi mai mici de 6 ani: 14 până la 1/ comprimat sau comprimat masticabil (12,5-25 mg) la fiecare 6 până la 8 ore, să nu depăşească 1 1/2 comprimat în 24 de ore

Clorhidrat de bromodifenhidramină. Clorhidratul de bromodifenhidramină, 2-[(4-bromfenil)-fenilmetoxi]-A, A-dimetiletanamină clorhidrat (Ambodryl Hydrochloride), este o pulbere cristalină de culoare albă până la pal, care este liber solubilă în apă şi în alcool. În comparaţie cu difenhidramina, bromodifenhidramina este mai solubilă în lipide şi a fost de două ori mai eficientă în protejarea împotriva efectelor letale ale aerosolilor de histamină.

simptome de rinite, dar este folosit şi ca sedativ pe timp de noapte. Ar trebui evitată utilizarea concomitentă de alcool şi alte medicamente deprimante ale SNC.

Forme de dozare: tablete (5 mg), suspensie orală (1 mg/mL) şi lichid oral (2,5 mg/2,5 ml)

Doza uzuală pentru adulţi: orală, 12,5 până la 25 mg/4 până la 6 ore

Maleat de carbinoxamină. Carbinoxamina este disponibilă ca o sare bimaleat amară, (d, l)-2-[^-cloro-a-[2-(dimetil-amino)etoxi]benzil]piridină bimaleat (Clistin), care este o pulbere cristalină albă care este foarte solubilă în apă şi liber solubilă în alcool şi în cloroform. pH-ul unei soluţii de 1% este între 4,6 şi 5,1.

Clorhidrat de bromodifenhidramină

Forme de dozare: capsule şi elixir

Doza uzuală pentru adulţi: orală, 25 mg/4 până la 6 ore

Succinat de doxilamină. Sarea succinat acid (bisuccinat) a doxilaminei, bisuccinat de 2-[a-[2-(dimetilamino)etoxi]-a-metilbenzil]piridină (Decapryn Succinate), este o pulbere de culoare albă până la alb-crem, cu un miros caracteristic. Este solubil în apă (1:1), alcool (1:2) şi cloroform (1:2). O soluţie de 1% are un pH de aproximativ 5.

Sucinatul de doxilamină este comparabil ca potenţă cu difenhidramina. Este indicat pentru ameliorarea sezonierelor

CHOCH2CH2N(CH3)2

CHCOOH

CHCOOH

Maleat de carbinoxamină

Carbinoxamina este un antihistaminic puternic şi este disponibilă sub formă de amestec racemic. Diferă structural de clorfeniramină doar prin faptul că are un atom de oxigen separat atomul de carbon asimetric de lanţul lateral aminoetil. Izomerul levo mai activ al carbinoxaminei are configuraţia absolută (S)30 şi poate fi suprapus pe izomerul dextro mai activ (configuraţia S) al clorfeniraminei.

Forme de dozare: tablete (4 şi 8 mg), capsule (10 mg), lichid (1,67 mg/5 ml), soluţie (4 mg/5 ml) şi suspensie (3,2 mg/5 ml)

Doza uzuală (comprimate):

Adulţi şi copii cu vârsta de 12 ani şi peste: 1 comprimat (8 mg) de două ori pe zi

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 12 ani: 1/ comprimat de două ori pe zi (la fiecare 12 ore). Comprimatele nu sunt recomandate copiilor sub 6 ani.

Fumarat de Clemastine. Clemastina dextrogirativă, R,R-2[2[1-(4-clorfenil)-1-feniletoxi]etil]-1-metilpirolidină hidrogen furnarat (1:1) (Tavist), are doi centri chirali, fiecare având configuraţia absolută (R). O comparaţie a activităţilor enantiomerilor indică faptul că centrul asimetric apropiat de azotul din lanţul lateral terminal are o importanţă mai mică pentru activitatea antihistaminica.36

Acest membru al seriei de etanolamine se caracterizează printr-o durată lungă de acţiune, cu o activitate care atinge un maxim în 5 până la 7 ore şi persistă timp de 10 până la 12 ore. Este bine absorbit atunci când este administrat pe cale orală şi este excretat în principal prin urină. Efectele secundare sunt cele întâlnite de obicei cu această serie de antihistaminice. Clemastina este strâns legată de clorfenoxamină, care este utilizată pentru activitatea sa centrală de blocare colinergică. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că clemastina are o activitate antimuscarinică semnificativă.

Forme de dozare: Tablete (1,34 şi 2,68 mg) şi sirop

(0,67 mg/5 ml) Doza uzuală pentru adulţi:

Rinite alergice: 1,34 mg la fiecare 12 ore sau de două ori pe zi (maximum 8,04 mg/zi pentru sirop sau 2,68 mg în 24 de ore pentru comprimate) pentru adulţi; 0,67 mg de două ori pe zi (maximum 4,02 mg) pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 12 ani (numai sirop)

Urticarie/angioedem: 2,68 mg de două ori pe zi, să nu depăşească 8,04 mg/zi pentru adulţi; 1,34 mg de două ori pe zi, să nu depăşească 4,02 mg/zi pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 12 ani (numai sirop)

Clorhidrat de difenilpiralină. Clorhidratul de difenilpiralină, clorhidratul de 4-(difenilmetoxi)-1-metilpiperidină (Hispril, Diafen) este o pulbere cristalină albă sau uşor murdară care este solubilă în apă sau alcool. Difenilpiralina este legată structural de difenhidramină cu lanţul lateral aminoalchil încorporat într-un inel piperidinic. Este un antihistaminic puternic, iar doza uzuală este de 2 mg de 3 sau 4 ori pe zi.

Forme de dozare: capsule cu eliberare prelungită (5 mg) Doză uzuală pentru adulţi: orală, 5 mg/l2 ore

ETILENEDIAMINE

Antihistaminicele etilendiaminice sunt caracterizate prin prezenţa unui atom de legătură de azot (X) şi a unui lanţ de atomi de doi atomi de carbon ca fragment de legătură între fragmentele cheie diaril şi amino terţiar (Fig. 23.8). Toţi compuşii din această serie sunt diariletilendiamine simple, cu excepţia antazolinei, în care amina terminală şi o porţiune a lanţului de carbon sunt incluse ca parte a unui sistem ciclic de imidazolină. Deoarece diferă semnificativ în profilul său farmacologic, antazolina nu este întotdeauna clasificată ca un derivat de etilendiamină.

Fenbenzamina a fost primul membru util din punct de vedere clinic al acestei clase şi a servit drept prototip pentru dezvoltarea unor derivaţi mai eficienţi. Înlocuirea fragmentului fenil al fenbenzaminei cu un sistem 2-piridil a condus

Ar' R'

Figura 23.8 • Structura generală a etilendiaminelor.

tripelenamină, un blocant semnificativ mai eficient al receptorilor de histamină, aşa cum a fost observat şi în seria aminoalchileterului descrisă anterior.31 Înlocuirea unui parametoxi (pirilamină sau mepiramină), clor (cloropiramină) sau bromo (bromtripelennamină) îmbunătăţeşte şi mai mult activitatea, aşa cum sa observat mai devreme. Înlocuirea grupării benzii a tripelenaminei cu o grupare 2-tienilmetil a furnizat metapirilenă, iar înlocuirea grupării 2-piridil a tripelenaminei cu un fragment pirimidinil (împreună cu substituţia p-metoxi) a produs tonzilamină, ambele funcţionând ca antagon puternic al receptorului H1.

în toţi aceşti compuşi, gruparea amino alifatică sau terminală este necesară pentru activitatea de blocare a H1 şi este semnificativ mai bazică decât atomul de azot legat de fragmentul diaril; electronii nelegaţi de pe azotul diaril sunt delocalizaţi de inelul aromatic, iar reducerea rezultată a densităţii electronilor pe azot scade bazicitatea. Astfel, gruparea amino alifatică din etilendiamine este suficient de bazică pentru formarea de săruri utile farmaceutic.

Din punct de vedere istoric, etilendiaminele au fost printre primele antihistaminice utile. Sunt antihistaminice H1 cu eficienţă moderată pe baza valorilor şi dozelor pA2, dar prezintă, de asemenea, o frecvenţă relativ ridicată a efectelor secundare depresive ale SNC şi GI.27,31 Acţiunile anticolinergice şi antiemetice ale acestor compuşi sunt relativ scăzute în comparaţie cu cele ale majorităţii altor antihistaminice clasice de prima generaţie (Tabel 23). Antihistaminicele de tip piperazină şi fenotiazină conţin, de asemenea, fragmentul de etilendiamină, dar aceşti agenţi sunt discutaţi separat deoarece prezintă proprietăţi farmacologice semnificativ diferite.

Sunt disponibile relativ puţine informaţii cu privire la farmacocinetica acestei serii de compuşi. Tripelenamina este metabolizată la om prin ^-glucuronidare, Moxidare şi oxidare a piridilului urmată de glucuronidarea fenolului. Se anticipează că alţi membri ai acestei serii sunt metabolizaţi în mod similar.31 Proprietăţile farmacocinetice cunoscute ale membrilor reprezentativi ai acestei clase de antihistaminice sunt rezumate în Tabelul 23.3.

Structurile formelor de sare ale antihistaminicelor etilendiaminice comercializate, împreună cu proprietăţile fizico-chimice, profilurile activităţii terapeutice şi informaţiile despre forma de dozare, sunt furnizate în monografiile care urmează.

Citrat de tripelenamină. Citratul de tripelenamină, citratul de 2-[benzil[2-dimetilamino)-etil]amino]piridină (1:1), PBZ (citrat de piribenzamină), este disponibil sub formă de sare monocitrat, care este o pulbere cristalină albă solubilă în apă şi în alcool. O soluţie de 1% are un pH de 4,25. Pentru administrarea orală în forme de doză lichidă, sarea citrat este mai puţin amară şi, prin urmare, mai gustoasă decât clorhidratul. Din cauza diferenţei de greutăţi moleculare, dozele celor două săruri trebuie egalate - 30 mg de sare citrat este echivalent cu 20 mg de sare clorhidrat.

Forme de dozare: Elixir

Doza uzuală pentru adulţi: orală, 25 până la 50 mg/4 până la 6 ore

Clorhidrat de tripelenamină. Clorhidratul de tripelenamină este o pulbere cristalină albă care se întunecă lent la expunerea la lumină. Sarea este solubilă în apă (1:0,77) şi în alcool (1:6). Are un pKa de aproximativ 9, iar o soluţie de 0,1% are un pH de aproximativ 5,5.

Tripelenamina, prima etilendiamină dezvoltată în Statele Unite şi este bine absorbită atunci când este administrată pe cale orală. Pare a fi la fel de eficient ca difenhidramina şi poate avea avantajul unor reacţii secundare mai puţine şi mai puţin severe. Totuşi, poate apărea somnolenţă şi poate afecta capacitatea de a îndeplini sarcini care necesită vigilenţă. Utilizarea concomitentă a băuturilor alcoolice trebuie evitată.

Forme de dozare: tablete, tablete cu eliberare prelungită

Doza uzuală pentru adulţi: Comprimate orale, 25 până la 50 mg/4 până la 6 ore; comprimate cu eliberare prelungită, 100 mg/8 până la l2 ore

Maleat de pirilamină. Pirilamina, 2-[4-metoxibenzil [2-dimetilamino)etil]-amino]piridina, este disponibilă ca sare maleat acid (1:1), care este o pulbere cristalină albă, cu un miros slab şi un gust amar, salin. Sarea este solubilă în apă (1:0,4) şi liber solubilă în alcool. O soluţie 10% are un pH de aproximativ 5. La un pH de 7,5 sau mai mult, baza liberă începe să precipite.

Pirilamina diferă structural de tripelenamină prin faptul că are o grupare metoxi în poziţia para a radicalului benzii. Diferă de precursorul său mai toxic şi mai puţin puternic fenbenzamina (Antergan) prin faptul că are o grupare 2-piridil pe atomul de azot în locul unei grupări fenil.

Din punct de vedere clinic, pirilamina şi tripelenamina sunt considerate printre antihistaminicele mai puţin puternice. Ele sunt totuşi foarte puternice în antagonizarea contracţiilor induse de histamină ale ileonului de cobai.22 Datorită acţiunii anestezice locale pronunţate, medicamentul nu trebuie mestecat, ci administrat cu alimente.

Forme de dozare: Comprimate Doză uzuală pentru adulţi: Orală, 25 până la 50 mg/6 până la 8 ore

Clorhidrat de metapirilen. Clorhidratul de metapirilen, 2-[[2-(dimetilamino)-etil]-2-tienilarnino]piridină monoclorhidrat (Histadyl) este disponibil sub formă de pulbere cristalină albă, cu gust amar, solubilă în apă (1:0,5), în alcool (1:5) şi în (1:3 cloroform). Soluţiile sale au un pH de aproximativ 5,5. Diferă structural de tripelenamină prin faptul că are o grupă 2-tiofen-metilen în locul grupării benzii. Inelul tiofen este considerat izoster cu inelul benzenic, iar izosterii prezintă activitate similară. Un studiu al conformaţiei în stare solidă a clorhidratului de metapirilenă a arătat că trans-conformaţia este preferată pentru cei doi atomi de azot de etilendiamină. Administraţia pentru Alimente şi Medicamente a declarat metapirilena un potenţial cancerigen în 1979 şi toate produsele care o conţin au fost rechemate.

Clorhidrat de Thonzilamină. Clorhidratul de tonzilamină, clorhidratul de 2-[[2-(dimetilamino)-etil](p-metoxibenzil)amino]pirimidină, este o pulbere cristalină albă solubilă în apă (1:1), în alcool (1:6) şi în cloroform (1:4). O soluţie apoasă 2% are un pH de 5,5. Are activitate similară cu tripelenaminei, dar se spune că este mai puţin toxică. Doza uzuală este de 50 mg administrată de până la 4 ori pe zi. Este disponibil în anumite produse combinate.

Fosfat de antazolină. Fosfatul de antazolină, fosfatul dihidrogen de 2-[(N-benzilanilino)metil]-2-imidazolină, este o pulbere cristalină amară, de culoare albă până la aproape albă, care este solubilă în apă. Are un pKa de 10,0, iar o soluţie de 2% are un pH de aproximativ 4,5. Antazolina, ca şi etilendiaminele, conţine o grupare N-benzilanilino legată de un azot bazic printr-un lanţ cu doi atomi de carbon.

Fosfat de antazolină

Antazolina este mai puţin activă decât majoritatea celorlalte medicamente antihistaminice, dar se caracterizează prin lipsa iritaţiei locale. Sarea de fosfat mai solubilă se aplică topic pe ochi într-o soluţie de 0,5%. Clorhidratul mai puţin solubil se administrează pe cale orală. Pe lângă utilizarea sa ca antihistaminic, antazolina are o potenţă anestezică locală de peste două ori mai mare decât procainei şi prezintă, de asemenea, acţiuni anticolinergice.

PIPERAZINE (CICLIZINE)

Piperazinele sau ciclizinele pot fi considerate, de asemenea, derivaţi de etilendiamine sau etilendiamine ciclice (ciclizine); în această serie, totuşi, fragmentul de legătură (X) este o grupare CHN, iar lanţul de carbon, funcţionalitatea amină terminală şi atomul de azot al grupării de legătură sunt toate parte a unui fragment de piperazină (Fig. 23.9). Ambii atomi de azot din aceşti compuşi sunt alifatici şi astfel prezintă bazicităţi comparabile. Diferenţele structurale primare din această serie implică natura substituentului inelului paraaromatic (H sau CI) şi, mai important, natura substituentului terminal de azot piperazinic.

Piperazinele sunt antihistaminice moderat puternice cu un potenţial relativ ridicat de a provoca somnolenţă şi disfuncţie psihomotorie şi cognitivă (Tabelul 23.2).26,27,31 Activitatea antihistaminicelor de tip piperazină se caracterizează printr-un debut lent, dar o durată lungă de acţiune. Aceste

agenţii prezintă activitate antimuscarinică periferică şi centrală şi, prin urmare, diminuează stimularea vestibulară şi acţionează asupra zonei de declanşare a chemoreceptorului

medular.10,26,27 Astfel, ca grup, aceşti agenţi au găsit o utilizare semnificativă ca agenţi antiemetici şi antivertigi şi în tratamentul răului de mişcare (Tabelul 23.2).

Unii membri ai acestei serii au prezentat un puternic potenţial teratogen, inducând mai multe malformaţii la modelele animale. Metaboliţii N-dealchilaţi, norclorciclizinele, au fost propuşi ca responsabili pentru efectele teratogene ale medicamentelor părinte.37 Deşi teratogenitatea nu a fost observată la om, utilizarea sa în timpul sarcinii este descurajată. Studiile metabolice din această serie de compuşi s-au concentrat în principal pe ciclizină şi clorciclizină, iar aceşti compuşi suferă o biotransformare similară. Căile primare implică N-oxidarea şi N-demetilarea, iar ambii aceşti metaboliţi sunt lipsiţi de activitate antihistaminica.

Structurile formelor de sare comercializate ale antihistaminicelor piperazinice, împreună cu proprietăţile fizico-chimice, profilurile activităţii terapeutice de bază şi informaţiile despre forma de dozare, sunt furnizate în monografiile care urmează. Proprietăţile cinetice cunoscute ale membrilor reprezentativi ai acestei clase de antihistaminice sunt rezumate în Tabelul 23.3.

Clorhidrat de ciclizină. Clorhidratul de ciclizină, monoclorhidrat de 1-(difenilmetil)-4-metilpiperazină (Marezine), apare sub formă de pulbere cristalină albă, sensibilă la lumină, cu gust amar. Este uşor solubil în apă (1:115), în alcool (1:115) şi în cloroform (1:75). Este utilizat în principal în profilaxia şi tratamentul rău de mişcare. Sarea de lactat (ciclizina lactat injectabil, Farmacopeea Statelor Unite [USP]) este utilizată pentru injectarea intramusculară (IM) din cauza solubilităţii limitate în apă a clorhidratului. Injecţia trebuie păstrată într-un loc rece, deoarece dacă este păstrată la temperatura camerei timp de câteva luni, se poate dezvolta o uşoară nuanţă galbenă. Acest lucru nu indică o pierdere a potenţei biologice.

Clorhidrat de ciclizină sau lactat

Forme de dozare: Tablete HCI (25 şi 50 mgHC1) şi injecţie (lactat)

Doza uzuală pentru adulţi: 1 comprimat la fiecare 4 până la 6 ore pentru adulţi şi copii cu vârsta de 12 ani şi peste; % comprimat la fiecare 6 până la 8 ore, să nu depăşească 1// comprimat în 24 de ore pentru copiii cu vârsta între 6 şi 12 ani

Clorhidrat de clorciclizină. Clorhidratul de clorciclizină, 1-(p-clor-a-fenilbenzil)-4-metilpiperazină monohidroclorura, este o pulbere cristalină albă, sensibilă la lumină, solubilă în apă (1:2), în alcool (1:11) şi în cloroform (1:4). O soluţie de 1% are un pH între 4,8 şi 5,5. Disubstituţia sau substituţia halogenului în poziţia 2 sau 3 a inelelor benzhidril are ca rezultat un compus mult mai puţin puternic. Clorcidizina este indicată

pentru ameliorarea simptomatică a urticariei, febrei fânului şi a anumitor alte afecţiuni.

Clorhidrat de meclizină. Clorhidratul de meclizină, 1-(p-clor-a-fenilbenzil)-4-(m-metilbenzil)piperazină diclorhidrat monohidrat (Bonine, Antivert), este o pulbere cristalină fără gust, albă sau uşor gălbuie, care

este practic insolubil în apă (1:1.000). Diferă de clorciclizină prin faptul că are o grupare Nm-metilbenzil în locul grupării N-metil. Deşi este un antihistaminic moderat puternic, meclizina este utilizată în principal ca anti-greaţă în prevenirea şi tratamentul rău de mişcare şi în tratamentul greaţei şi vărsăturilor asociate cu vertij.

Forme de dozare: tablete (12, 5, 25, 50 mg) şi capsule (25 mg)

Doza uzuală pentru adulţi:

Răul de mişcare: 25 până la 50 mg meclizină HCI trebuie luate cu 1 oră înainte

Vertij: 25 până la 100 mg pe zi, în doze divizate

Clorhidrat de Buclizină. Clorhidratul de bucclizină, diclorhidratul de l-(^-tertbutilbenzil)-4-(^-clor-a-fenilbenzil)piperazină (Bucladin-S), este o pulbere cristalină de culoare albă până la uşor galbenă, care este insolubilă în apă. Bulizina foarte solubilă în lipide are proprietăţi deprimante ale SNC, antiemetice şi antihistaminice. Acest medicament a fost întrerupt în Statele Unite.

PROPILAMINE (MONOAMINOPROPIL

SAU DERIVAŢI ALCHILAMINEI)

Antihistaminicele propilaminei sunt caracterizate structural printr-un atom de carbon sp3 sau sp2 cu un lanţ de carbon de doi atomi de carbon suplimentari care leagă fragmentele cheie terţiare amino şi diaril farmacofor (Fig. 23.10). Acele propilamine cu o porţiune saturată de legătură cu carbon sunt denumite în mod obişnuit feniramine. Toate feniraminele constau dintr-o grupare fenil şi 2-piridil arii şi un fragment terminal dimetilamino. Aceşti compuşi diferă doar în substituentul fenil la poziţia para: H (feniramină), Cl (clorfeniramină) şi Br (bromfeniramină). Feniraminele halogenate sunt semnificativ mai puternice (de 20-50 de ori) şi au o durată de acţiune mai mare decât feniramina.31

Toate feniraminele sunt molecule chirale, iar derivaţii substituiţi cu halogen au fost dizolvaţi prin cristalizarea sărurilor formate cu acid d-tartric. Activitatea antihistaminica rezidă aproape exclusiv în 5-stereoizomerii (afinităţi de legare la receptorii H1 de 200-1.000 de ori mai mari).30,38 Feniraminele sunt utilizate pe scară largă în produsele OTC pentru alergii sezoniere.

Propilaminele cu o porţiune de legătură nesaturată includ derivaţii simpli de alchenă cu catenă deschisă pirobutarnină şi triprolidină şi analogii alchenei ciclice dirnetindenă şi fenindamină. În propilaminele cu lanţ deschis, un sistem de duble legătură aromatică coplanar pare a fi un factor important pentru activitatea antihistaminica. De asemenea, aceşti compuşi sunt asimetrici şi izomerii E sunt semnificativ mai puternici decât izomerii Z.4,39 Gruparea pirolidino a acestor compuşi este amina terţiară a lanţului lateral care conferă cea mai mare activitate antihistaminica. Rigiditatea conformaţională a alchen-propilaminelor ciclice a oferit un model util pentru a determina distanţele dintre diaril-cheie şi fragmentele farmacoforice terţiare din antagoniştii H1, o distanţă de 5 până la 6 Â.39

Antihistaminicele din acest grup sunt printre cei mai activi antagonişti H1 în ceea ce priveşte valorile pA2 şi dozele (Tabelul 23.2 şi 23.3). De asemenea, au o selectivitate mai mare a receptorilor şi

mai puţine efecte secundare anticolingerice şi SNC decât alte antihistaminice de prima generaţie. Propilaminele au timpi de înjumătăţire relativ lungi şi sunt în multe preparate OTC pentru tratamentul o dată pe zi al simptomelor de alergie uşoare. Deşi produc mai puţină sedare, o proporţie semnificativă de pacienţi experimentează acest efect.

În seria de propilamine, farmacocinetica clorfeniraminei a fost studiată cel mai pe larg la om.10,31 Biodisponibilitatea orală este relativ scăzută (30%-50%) şi poate fi limitată de metabolismul de prim pasaj. Metaboliţii primari pentru acest compus şi pentru alţi membri ai acestei serii sunt produşii de mono- şi di-N-dealchilare. Oxidarea completă a fragmentului amino terminal urmată de conjugarea cu glicină a fost, de asemenea, raportată pentru bromfeniramină. În general, membrii acestui grup au perioade lungi de înjumătăţire, permiţând dozarea o dată pe zi. Timpul de înjumătăţire plasmatică al clorfeniraminei variază între aproximativ 12 şi 28 de ore, în funcţie de calea de administrare (Tabelul 23.3). Proprietăţile cinetice cunoscute ale membrilor reprezentativi ai acestei clase de antihistaminice sunt rezumate în Tabelul 23.3.

Structurile formelor de sare comercializate ale antihistaminicelor propilamine, împreună cu proprietăţile fizico-chimice, profilurile de activitate terapeutică de bază şi informaţiile despre forma de dozare, sunt furnizate în monografiile care urmează.

Maleat de feniramină. Maleatul de feniramină, bimaleatul de 2-[a-[2-dimetilaminoetil]benzil]-piridină (Trimeton, Inhiston), este o pulbere cristalină albă, cu un miros slab asemănător aminei, care este solubilă în apă (1:5) şi foarte solubilă în alcool. Acest medicament este cel mai puţin puternic membru al seriei şi este comercializat ca racemat. Doza obişnuită pentru adulţi este de 20 până la 40 mg de 3 ori pe zi. Este disponibil în anumite produse combinate.

Maleat de feniramină

Maleat de clorfeniramină. Maleatul de clorfeniramină, bimaleatul de (±)2-[p-clor-a-[2-dimetilamino)etil]benzil]piridină (Chlor-Trimeton), este o pulbere cristalină albă care este solubilă în apă (1:3,4), în alcool (1:10) şi în cloroform (1:10). Are un pKa de 9,2, iar o soluţie apoasă are un pH între 4 şi 5. Clorarea feniraminei în poziţia para a inelului fenil măreşte potenţa de 10 ori fără o modificare apreciabilă a toxicităţii. Cea mai mare parte a activităţii antihistaminice rezidă în izomerul dextro (vezi sub „Maleat de dexclorfeniramină"). Doza uzuală este de 2 până la 4 mg de 3 sau 4 ori pe zi. Are un timp de înjumătăţire de 12 până la 15 ore.

Maleat de clorfeniramină
Maleat de dextroclorfeniramină

Forme de dozare: tablete (2, 4, 8 şi 12 mg), capsule cu eliberare prelungită (8 şi 12 mg), sirop (2 mg/5 ml) şi suspensie orală (4 şi 8 mg/5 ml)

Doza uzuală pentru adulţi: orală, 4 mg/4 până la 6 ore; eliberare prelungită, 8 până la 12 mg/8 până la 12 ore; IM, intravenos (IV) sau subcutanat, 5 până la 40 mg

Maleat de dexclorfeniramină. Dexclorfeniramina (Polaramine) este enantiomerul dextrogiro al clorfeniraminei. Studiile in vitro şi in vivo ale enantiomerilor clorfeniraminei au arătat că activitatea antihistaminica există predominant în izomerul dextro. După cum sa menţionat anterior, izomerul dextro are configuraţia (S), care este superpozabilă configuraţiei (S) a enantiomerului levogitor mai activ al carbinoxaminei.30

Forme de dozare: comprimate cu eliberare prelungită (4 şi 6 mg), sirop (2 mg/5 ml)

Doza uzuală pentru adulţi: 4 sau 6 mg la culcare sau la fiecare 8 to

10 ore

Maleat şi tannat de bromfeniramină. Maleatul de bromfeniramină, (+)2-[p-bromo-a-[2-(dimetilamino)etil]benzil]piridină bimaleat (Dimetan), diferă de clorfeniramină prin înlocuirea atomului de clor cu un atom de brom. Acţiunile şi utilizările sale sunt ca cele ale clorfeniraminei. Are un timp de înjumătăţire de 25 de ore, care este aproape dublul celui al clorfeniraminei.

Forme de dozare: tablete (6 și 12 mg), picături orale (1 mg), capsule (12 mg), lichid (2 mg/5 ml), suspensie orală (4, 8, 10 și 12 mg/5 ml)

Doza uzuală pentru adulți: 1 sau 2 comprimate (6-12 mg) la fiecare 12 ore sau 5 până la 10 ml de soluție sau suspensie

Maleat de dexbromfeniramină. Ca și derivatul de clor, activitatea antihistaminica a bromfeniraminei există predominant în izomerul dextro, maleatul dexbromfeniramină (izomerul D) și are o potență comparabilă.

Fosfat de pirobutamină. Fosfatul de pirobutamină, (E)-1-[4-(4-clorfenil)-3-fenil-2-butenil]pirolidin difosfat (Pyronil), este o pulbere cristalină albă care este solubilă în proporție de 10% în apă caldă. Pirobutamina a fost investigată inițial ca sare clorhidrat, dar difosfatul a fost absorbit mai ușor și mai complet. Studiile clinice indică faptul că are o acțiune prelungită, cu un debut de acțiune relativ lent. Proprietățile antihistaminice slabe ale mai multor analogi indică importanța de a avea o unitate plană ArC=CH-CH2N și o grupare pirolidino ca amină terțiară a lanțului lateral.39

Clorhidrat de triprolidină. Clorhidratul de triprolidină, (E)-2-[3-(1-pirolidinil)-1-^-tolilpropenil]piridină monoclorhidrat monohidrat (Actidil), este o pulbere cristalină albă cu un miros ușor, dar neplăcut. Este solubil în apă și în alcool, iar soluțiile sale sunt alcaline pentru turnesol.

Clorhidrat de triprolidină

Activitatea antihistaminica este limitată în principal la izomerul geometric în care gruparea pirolidinometil este trans la gruparea 2-piridil. Studiile farmacologice confirmă activitatea ridicată a triprolidinei și superioritatea (E) față de izomerii corespunzători (Z) ca antihistaminice H1.39 La locurile ileonului de cobai, afinitatea triprolidinei pentru receptorii H a fost de peste 1.000 de ori afinitatea diasteromerului său (Z).

Potența relativă a triprolidinei este de același ordin cu cea a dexclorfeniraminei. Efectul maxim apare la aproximativ 3,5 ore după administrarea orală, iar durata efectului este de aproximativ 12 ore.

Forme de dozare: lichid oral (1,25 mg/5 ml) și suspensie orală (2,5 mg/5 ml)

Doza uzuală pentru adulți: 10 ml la fiecare 4 până la 6 ore; nu depășiți 40 ml în 24 de ore

tartrat de fenindamină. Tartratul de fenindamină, 2,3,4,9-tetrahidro-2-metil-9-fenil-1H-indeno[2,1-c]-piridină bitartrat, apare sub formă de pulbere alb-crem, de obicei cu un miros slab și puțin solubil în apă (1:40). O soluție apoasă 2% are un pH de aproximativ 3,5. Este cel mai stabil în intervalul de pH de la 3,5 la 5,0 și este instabil în

soluţii cu pH 7 sau mai mare. Substanţele oxidante sau căldura pot provoca izomerizarea la o formă inactivă.

Din punct de vedere structural, fenindamina poate fi privită ca un derivat nesaturat de propilamină, prin aceea că sistemul inelar rigid conţine o trans-alchenă distorsionată. Ca şi celelalte antihistaminice utilizate în mod obişnuit, poate produce somnolenţă şi somnolenţă; poate provoca, de asemenea, o acţiune uşor de stimulare la unii pacienţi şi insomnie atunci când este administrat chiar înainte de culcare.

Forme de dozare: tablete (25 mg)

Doza uzuală pentru adulţi: 1 comprimat la fiecare 4 până la 6 ore, să nu depăşească 6 comprimate în 24 de ore

Maleat de dimetidenă. Maleatul de dimetidenă, (±)2-[1-[2-[2-dimetilamino)etil]-inden-3-il]etil]piridină bimaleat (1:1) (Forhistal Maleat), este o pulbere cristalină albă până la aproape albă, care are un miros caracteristic şi este puţin solubilă în apă. Acest agent antihistaminic puternic poate fi considerat un derivat al propilaminelor nesaturate. Efectul secundar principal este o anumită sedare sau somnolenţă. Activitatea antihistamică rezidă în principal în izomerul levogitor.

Maleat de dimetidenă

FENOTIAZINE

Începând cu mijlocul anilor 1940, au fost descoperite mai multe medicamente antihistaminice ca urmare a punerii în punte a unităţilor arii ale agenţilor legaţi de etilendiamine. Căutarea unor antimalarice eficiente a condus la investigarea derivaţilor de fenotiazină în care entitatea de legătură este sulful. Testele ulterioare au constatat că clasa de medicamente fenotiazine nu avea doar activitate antihistaminică, ci şi un profil farmacologic propriu, considerabil diferit de cel al etilendiaminelor (Fig. 23.11). Astfel a început epoca dezvoltării agenţilor psihoterapeutici utili, antipsihoticele fenotiazinice.

Derivaţii de fenotiazină care prezintă acţiuni antihistaminice utile din punct de vedere terapeutic conţin o catenă alchil ramificată cu doi sau trei atomi de carbon între sistemul inelar şi atomul de azot terminal. Acest lucru diferă semnificativ de seria de antipsihotice fenotiazinice în care este necesară un lanţ propil neramificat. Lanţul alchil ramificat conţine un carbon chiral, dând naştere la izomerie optică. Enantiomerii pro-

CH2-CH-(CH2)-N

R" R'

Figura 23.11 • Structura generală a fenotiazinelor. totipul acestei clase, prometazina, s-a rezolvat şi s-a dovedit că posedă proprietăţi antihistaminice şi alte proprietăţi farmacologice similare descrise mai târziu.40,41 Acest lucru este în contrast cu rezultatele studiilor asupra compuşilor feniraminelor şi carbinoxaminei în care centrul chiral este mai aproape de fragmentele aromatice ale moleculei. Astfel, asimetria pare să aibă o influenţă mai mică asupra activităţii antihistaminice atunci când centrul chiral se află lângă azotul din lanţul lateral încărcat pozitiv. În general, combinaţia dintre prelungirea catenei laterale şi substituţia grupărilor lipofile în poziţia 2 a inelului aromatic are ca rezultat compuşi cu activitate antihistamică scăzută şi proprietăţi psihoterapeutice crescute. De asemenea, spre deosebire de antipsihoticele fenotiazinice, inelul heterociclic al antihistaminicelor este nesubstituit.

Prometazina, membrul părinte al acestei serii, este un antihistaminic moderat puternic bazat pe valorile pA2 şi dozele cu efecte sedative pronunţate (Tabelul 23.2). Este un antihistaminic cu acţiune relativ lungă, ca rezultat al inactivării metabolice lente, probabil din cauza N-dealchilării citocromului împiedicată steric. Pe lângă acţiunea sa antihistaminica şi sedativă, este un puternic antiemetic, anticolinergic şi potenţează semnificativ acţiunea analgezicelor şi a altor medicamente sedative.30 Ceilalţi membri ai acestei serii prezintă un profil farmacologic similar şi astfel pot provoca somnolenţă şi pot afecta capacitatea de a îndeplini sarcini care necesită vigilenţă. De asemenea, trebuie evitată administrarea concomitentă de băuturi alcoolice şi alte deprimante ale SNC cu fenotiazine.10

Deşi sunt disponibile puţine date farmacocinetice pentru antihistaminicele fenotiazinice, metabolismul unui analog structural apropiat de prometazina a fost studiat în detaliu.31 Acest compus suferă mono- şi di-N-dealchilare, oxidare a sulfului, oxidare aromatică în poziţia 3 pentru a produce fenol şi N-oxidare. Câţiva dintre aceşti metaboliţi, în special fenolul, pot produce conjugaţi de glucuronidă. Este de aşteptat ca antihistaminicele fenotiazinice să prezinte profiluri metabolice similare.

Clorhidrat de prometazină. Clorhidratul de prometazină, (±)10-[2-(dimetilamino)-propil]fenotiazină monoclorhidrat (Phenergan), apare ca o pulbere cristalină de culoare albă până la galben slab, care este foarte solubilă în apă, în alcool absolut fierbinte şi în cloroform. Soluţiile sale apoase sunt uşor acide până la turnesol.

CH3

Clorhidrat de prometazină

Forme de dozare: tablete (12,5, 25 şi 50 mg), sirop oral

(6,25 mg/5 ml), supozitoare rectale (12,5, 25 şi 50 mg), injecţie (25 şi 50 mg/mL)

Doza uzuală pentru adulţi:

• Alergie: 25 mg luate înainte de pensionare; cu toate acestea, 12,5 mg pot fi luate înainte de mese sau la pensionare, dacă este necesar

Reacţii la transfuzie: doze de 25 mg pentru a controla reacţiile minore la transfuzie

Răul de mişcare: 25 mg luate cu 30 până la 60 de minute înainte de călătorie şi repetate cu 8 până la 12 ore mai târziu, dacă este necesar

Greaţă şi vărsături: 12,5 până la 25 mg la fiecare 4 până la 6 ore, după cum este necesar

Doza profilactică: 25 mg la fiecare 4 până la 6 ore după cum este necesar pentru dozarea profilactică (administrată în timpul intervenţiei chirurgicale şi perioada postoperatorie) şi 25 până la 50 mg cu analgezice postoperator sau preoperator

Sedare: 25 până la 50 mg pentru sedare nocturnă, prechirurgicală sau obstetricală

tartrat de trimeprazină. Tartratul de trimeprazină, (±)10-[3-(dimetilamino)-2-metilpropil]fenotiazină tartrat (Temaril), apare sub formă de pulbere cristalină de culoare albă până la aproape albă care este liber solubilă în apă şi solubilă în alcool. Acţiunea sa antihistaminica este raportată a fi de 1,5 până la 5 ori mai mare decât a prometazinei. Studiile clinice au arătat că are o acţiune antipruriginică pronunţată, care poate fi fără legătură cu proprietăţile sale de antagonizare a histaminei.

COOH

eu

CHOH

eu

CHOH

eu

COOH

Forme de dozare: sirop şi tablete

Doza uzuală pentru adulţi: orală, 2,5 mg de 4 ori pe zi

Metdilazină. Metdilazina, 10-[(1-metil-3-pirolidinil)metil]fenotiazina (Tacaryl), este o pulbere cristalină de culoare maro deschis, care are un miros caracteristic şi este practic insolubilă în apă. Metdilazina, ca bază liberă, este utilizată în tabletele masticabile, deoarece solubilitatea sa scăzută în apă contribuie la lipsa de gust. O

anumită anestezie locală a mucoasei bucale poate fi experimentată dacă comprimatul este mestecat şi nu este înghiţit prompt.

ch3

Clorhidrat de metidilazină

Clorhidrat de metidilazină. Clorhidratul de metdilazină (clorhidrat de tacaril), apare şi sub formă de pulbere cristalină lighttan cu un miros uşor caracteristic. Totuşi, sarea este liber solubilă în apă şi în alcool. Activitatea este ca cea a metdilazinei şi se administrează pe cale orală pentru efectul său antipruriginos.

DIBENZOCICLOHEPTENE ŞI DIBENZOCICLOHEPTANE

Antihistaminicele dibenzocicloheptene şi dibenzocicloheptane pot fi considerate analogi de fenotiazină în care atomul de sulf a fost înlocuit cu o grupare vinil izosterică (ciproheptadină) sau o punte etilică saturată (azatadină), iar azotul din ciclu a fost înlocuit cu un atom de carbon sp2 (Fig. 23). Cei doi membri ai acestei serii sunt strâns legaţi ca structură; azatadina este un izoster aza (piridil) al ciproheptadinei în care legătura dublă 10,11 este redusă. Aceşti agenţi sunt antihistaminice puternice cu sedare moderată şi potenţial anticolinergic şi activitate antiemetică mică (Tabelul 23.2).

Clorhidrat de ciproheptadină. Clorhidratul de ciproheptadină, 4-(5H-dibenzo-[a,d]-ciclohepten-5-ilidină)-1-metilpiperidină clorhidrat sesquihidrat (Periactin), este uşor solubil în apă şi puţin solubil în alcool.

Ciproheptadina poseda atat activitate antihistaminica cat si antiserotonina si este folosita ca agent antipruriginos. Este indicat pentru tratamentul reacţiilor de hipersensibilitate, rinitelor alergice perene şi sezoniere; rinită vasomotorie; conjunctivită alergică, manifestări alergice cutanate necomplicate de urticarie şi angioedem; ameliorarea reacţiilor alergice la sânge sau plasmă; si urticarie rece. De asemenea, este utilizat în afara etichetei pentru coşmarurile asociate cu tulburarea de stres posttraumatic (PTSD), prevenirea migrenei, suprimarea durerilor de cap vasculare şi stimularea apetitului. Sedarea este cel mai proeminent efect secundar, iar acesta este de obicei scurt, dispărând după 3 sau 4 zile de tratament.

Forme de dozare: Tablete (4 mg) şi sirop (2 mg/5 ml) Doză uzuală pentru adulţi: Orală, 4 mg de 3 sau 4 ori pe zi

Maleat de azatadină. Maleat de azatadină, 6,11-dihidro-11-(l-metil-4-piperidiliden)-5H-benzo-[5,6]ciclo-

Figura 23.12 • Structura generală a dibenzociclohepteneloor şi dibenzocicloheptanilor.

Maleat de hepta(1,2-b]piridină (1:2) (Optimine), este un antihistaminic puternic, cu acţiune prelungită, cu activitate antiserotoninică. La testele timpurii, azatadina a prezentat o potenţă de peste trei ori mai mare a chiorfeniraminei în screeningul izolat de ileon de cobai şi de peste şapte ori potenţa orală a unei protecţii orale a clorfeniraminei în doză dublă letală. a administrat histamina.41

Forme de dozare: tablete (1 mg)

Doza uzuală: 1 până la 2 mg de două ori pe zi

Antihistaminice de a doua generaţie

Eforturile iniţiale de proiectare către antihistaminice noi sau de a doua generaţie s-au concentrat pe dezvoltarea agenţilor cu un potenţial de sedare mai scăzut şi afinităţi de legare reduse pentru proteinele neţintă, inclusiv receptorii muscarinici, adrenergici şi serotoninergici. Aceste eforturi au condus la introducerea astemizolului şi a terfenadinei, derivaţi ai agenţilor de prima generaţie cu substituenţi N-amine terţiare substanţial mai mari (Fig. 23.13). Astemizolul şi terfenadina s-au dovedit a fi „nesedative" şi selective pentru receptorii ţintă, dar utilizarea clinică extinsă a descoperit toxicităţi cardiovasculare grave (prelungirea intervalului QT şi

Capitolul 23 # Histamina şi agenţi antihistaminici 753 aritmii).10,33,34 Aceste acţiuni cardiace par să rezulte din blocarea componentei rapide a curentului de potasiu redresor întârziat (IKr) de către astemizol şi terfenadină, chiar şi la concentraţii terapeutice. Blocarea curentului de redresor determină prelungirea potenţialului de acţiune cardiacă monofazică şi a intervalului QT, precum şi inducerea postdepolarizărilor precoce şi dispersarea (încetinirea) repolarizării, ducând la torsada vârfurilor. antifungice (ketoconazol, itraconazol) şi macrolide (eritromicină, claritromicină). Prin această interacţiune medicamentoasă, nivelurile de astemizol şi terfenadină ar creşte şi incidenţa evenimentelor cardiace nefavorabile creşte. Ca urmare a acestor preocupări, atât astemizolul, cât şi terfenadina au fost retrase de pe piaţa din SUA. Noile antihistaminice H1 de a doua generaţie descrise mai târziu au redus semnificativ capacitatea de blocare a curentului IKr şi au demonstrat o cardiotoxicitate semnificativ mai scăzută în utilizarea clinică.

Eforturile suplimentare de proiectare a medicamentelor au dus la descoperirea de noi agenţi de a doua generaţie, care au păstrat proprietăţile nonsedative şi de selectivitate a receptorului, dar nu au avut cardiotoxicitatea astemizolului şi terfenadinei. Aceşti agenţi

mai noi sunt diverşi din punct de vedere structural, dar sunt derivaţi ai medicamentelor de prima generaţie, care conţin o funcţionalitate polară mai mare, conectată fie la amina terţiară terminală, fie ca substituent al unuia dintre inelele aromatice. Noile medicamente de a doua generaţie aflate în prezent pe piaţă includ acrivastina, un derivat alchenic-acid al triprolidinei; cetirizină şi levocetirizină, metaboliţi de oxidare ai hidroxizinei; desloratadină, un metabolit de oxidare-hidroliză al loratadinei; şi fexofenadina, un metabolit oxidativ al terfenadinei.10 Pe lângă selectivitatea lor pentru receptorii H1, aceşti agenţi de a doua generaţie nu se acumulează în SNC, deoarece hidrofilitatea lor (în unele cazuri) şi afinitatea mare pentru pompele de eflux a glicoproteinei P ale celulelor asociate cu BBB.10,42,43. 0% pentru fexofenadină până la 30% pentru cetirizină. Proprietăţile acestor medicamente sunt descrise mai detaliat în monografiile care urmează.44

Clorhidrat de fexofenadină. Clorhidratul de fexofenadină, (±)-4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxildifenil-metil)-1-piperinil]butil-«,«-dimetilbenzenacetic (Allegra), apare sub formă de pulbere cristalină de culoare albă până la aproape albă, care este liber solubilă în metanol, clor şi ethanol, solubil în apă şi ethanol. insolubil în hexan. Acest compus este comercializat ca racemat şi există ca zwitterion în medii apoase la pH fiziologic.

Fexofenadina este un metabolit oxidativ primar al terfenadinei.45 Terfenadina a fost dezvoltată în timpul căutării de noi medicamente antipsihotice butirofenonice, evidenţiată de prezenţa substituentului N-fenilbutanol. Conţine, de asemenea, o porţiune difenilmetil-piperidină analogă cu cea găsită în antihistaminicele piperazinice. Terfenadina este un antihistaminic H1 selectiv, cu acţiune prelungită (>12 ore), cu o afinitate redusă pentru receptorii muscarinici, serotoninergici sau adrenergici. Se crede că afinitatea receptorului de histamină a acestui compus este legată în primul rând de prezenţa fragmentului difenilmetilpiperidină. Acţiunea prelungită rezultă din disocierea foarte lentă de aceşti receptori. Lipsa acţiunilor anticolinergice, adrenergice sau serotoninergice pare să fie legată de prezenţa substituentului N-fenilbutanol (Tabelul 23.2). Acest substituent contribuie la afinitatea pompei de eflux a glicoproteinei P,

care serveşte la limitarea acumulării de terfenadină în SNC. Terfenadina suferă un metabolism semnificativ de prim pasaj pe baza citocromului P450 (CYP), metabolitul predominant fiind fexofenadina, un metabolit activ rezultat din oxidarea grupării metil. Când medicamentele care inhibă această transformare, cum ar fi antifungice imidazol şi macrolide, sunt utilizate concomitent, nivelurile de terfenadină pot creşte la niveluri toxice, ducând la probleme de ritm cardiac potenţial fatale care au fost descrise. Observaţia că fexofenadina prezintă o activitate antihistamică comparabilă cu cea a terfenadinei, dar este mai puţin cardiotoxică, a condus la dezvoltarea acesteia ca alternativă la terfenadina pentru ameliorarea simptomelor alergiilor sezoniere.

Fexofenadina, ca şi terfenadina, este un ligand selectiv al receptorului H1 periferic care nu produce efecte anticolinergice semnificative clinic sau blocare a receptorului 1-adrenergic la doze terapeutice (Tabelul 23.2). Nu au fost raportate efecte sedative sau alte SNC pentru acest medicament, iar studiile pe animale indică faptul că fexofenadina nu traversează BHE.

Studiile in vitro sugerează, de asemenea, că, spre deosebire de terfenadină, fexofenadina nu blochează canalele de potasiu din cardiocite. În plus, în studiile de interacţiune medicamentoasă, nu s-au detectat prelungiri a intervalului QTc sau anomalii asociate ale ritmului cardiac atunci când fexofenadina a fost administrată concomitent cu eritromicină sau ketoconazol.10,46.

Fexofenadina este indicată pentru tratamentul rinitei alergice sezoniere şi al urticariei cronice idiopatice. Se absoarbe rapid după administrarea orală, producând concentraţii serice maxime în aproximativ 2,5 ore. Fexofenadina se leagă în proporţie de 60% până la 70% de proteinele plasmatice. Spre deosebire de medicamentul său părinte, doar 5% din doza totală de fexofenadină este metabolizată. Restul este excretat în principal prin urină; timpul mediu de înjumătăţire prin eliminare este de aproximativ 14 ore (Tabelul 23.3).10

Forma de dozare: tablete (30, 60 şi 180 mg), tablete orale de dezintegrare (30 mg) şi o suspensie orală (6 mg/mL)

Doze uzuale:

Urticarie cronică idiopatică: 60 mg de două ori pe zi sau 180 mg o dată pe zi la adulţi şi copii >12; la copii se recomanda doze mai mici

Rinita alergică sezonieră: 60 mg de două ori pe zi sau 180 mg o dată pe zi la adulţi şi copii >12; la copii se recomanda doze mai mici

Loratadină. Loratadina, esterul etilic al acidului 4-(8-clor-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-b]piridin-l 1-iliden-1-carboxilic, este o pulbere albă până la aproape albă, insolubilă în apă, dar foarte solubilă în acetonă şi cloroformă, alcoolul înrudit structural în loratadină. antihistaminice azatadină şi ciproheptadină şi faţă de unele antidepresive triciclice Se deosebeşte de azatadină prin faptul că o grupare carbamat neutră a înlocuit fragmentul amino terţiar de bază şi un inel fenil a fost înlocuit cu un atom de clor.

Loratadina este un H1-antihistaminic periferic selectiv cu un profil de legare la receptori ca cel al celorlalţi membri ai acestei serii, cu excepţia faptului că are o activitate antiserotoninergică mai mare (Tabelul 23.2). Astfel, nu produce efecte secundare substanţiale pe SNC sau autonom sau toxicitate cardiacă. Loratadina prezintă o potenţă comparabilă cu cea a astemizolului şi mai mare decât cea a terfenadinei.

Loratadina este indicată pentru ameliorarea simptomelor nazale şi nonnazale ale rinitei alergice sezoniere. Se absoarbe rapid după administrarea orală, producând niveluri plasmatice maxime în aproximativ 1,5 ore. Acest medicament este metabolizat pe scară largă prin oxidarea grupării carbamat metilen, o reacţie catalizată de CYP3A4 şi, într-o măsură mai mică, de CYP2D6 (Tabelul 23.3). Acest metabolit de oxidare suferă cu uşurinţă

D-demetilare şi decarboxilare pentru a forma metabolitul descarboetoxi (desloratadină), care pare a fi responsabil pentru activitatea antihistaminica.47-49 În prezenţa unui inhibitor al CYP3A4, ketoconazol, loratadina este metabolizată în descarboetoxiloratadină predominant de către CYP26. Administrarea concomitentă de loratadină fie cu ketoconazol, eritromicină (ambele inhibitori CYP3A4), fie cimetidină (inhibitor CYP2D6 şi CYP3A4) este asociată cu concentraţii plasmatice substanţial crescute de loratadină.10,48 Atât medicamentul părinte, cât şi metabolitul activ au timpi de înjumătăţire prin eliminare variind de la 8 la 15 ore. Metabolitul este excretat renal sub formă de conjugat (Tabelul 23.3).10

Forme de dozare: comprimate (5 şi 10 mg), comprimate de dezintegrare orală (5 şi 10 mg), sirop (5 mg/5 ml)

Doza uzuală pentru adulţi (rinită alergică): 10 mg o dată pe zi (adulţi şi copii cu vârsta de 6 ani şi peste), 5 mg (comprimate masticabile, sirop) o dată pe zi pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 5 ani

Desloratadină. Desloratadina, 8-clor-6,11-dihidro- 11-(4-piperidiniliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-£]piridina (Clarinex) este o pulbere de culoare albă până la aproape albă care este uşor solubilă în apă, dar foarte solubilă în propilen glicol. Este metabolitul activ propus loratadina şi are un profil de legare la receptor şi de siguranţă foarte asemănător (Tabelul 23.2). Este indicat pentru ameliorarea simptomatică a pruritului şi reducerea numărului şi mărimii urticariei la pacienţii cu urticarie cronică idiopatică în vârstă de 6 luni şi peste şi pentru ameliorarea simptomelor nazale şi nonnazale ale rinitei alergice perene (la pacienţii cu vârsta de 6 luni şi peste) şi ale rinitei alergice sezoniere (la pacienţii cu vârsta peste 2 ani).

Desloratadină

Desloratadina este metabolizată pe scară largă în 3-hidroxi-desloratadină, de asemenea un metabolit activ, care este ulterior glucuronidat (Tabelul 23.3). Nu au fost raportate enzimele citocrom responsabile de formarea 3-hidroxi-desloratadinei. Administrarea concomitentă a desloratadinei cu inhibitori ai CYP3A4 are ca rezultat creşteri marginale ale concentraţiilor plasmatice ale desloratadinei şi 3-hidroxidesloratadinei, dar fără modificări semnificative ale siguranţei sau eficacităţii.48 Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al desloratadinei este de aproximativ 6 ore, iar medicamentul şi metaboliţii săi sunt eliminaţi prin urină şi fecale (Tabelul 3).

Forme de dozare: tablete (5 mg), comprimate cu dezintegrare rapidă (2,5 şi 5,0 mg), sirop (2,5 mg/5 ml)

Doze uzuale:

Adulţi şi copii cu vârsta de 12 ani şi peste: 5 mg o dată pe zi Copii cu vârsta între 6 şi 11 ani: 2,5 mg o dată pe zi

Cetirizină. Cetirizina, acidul (±)-[2-[4-[(4-clorfenil)fenil-metil]-1-piperazinil]etoxi]acetic (Zyrtec), este un compus racemic disponibil sub formă de pulbere cristalină albă care

este solubil în apă. Cetirizina este metabolitul acid primar al hidroxizinei, rezultat din oxidarea completă a fragmentului de alcool primar. Acest compus este zwitterionic şi relativ polar şi, prin urmare, nu pătrunde şi nu se acumulează în SNC.10,50,51 Înainte de introducerea sa în Statele Unite, cetirizina era unul dintre cele mai prescrise antihistaminice H1 în Europa. Este foarte selectiv în interacţiunea sa cu diferite situsuri de legare neuronală şi, de asemenea, foarte puternic (» terfenadină) (Tabelul 23.2). Avantajele acestui compus par a fi acţiunea sa îndelungată (dozarea o dată pe zi), debutul rapid al activităţii, efectele minime pe SNC şi lipsa efectelor semnificative clinic asupra ritmului cardiac.10,50.

Cetirizina produce efecte calitativ diferite asupra funcţiilor psihomotorii şi psihofizice faţă de antihistaminicele de prima generaţie.10,50 Medicamentul a fost asociat cu somnolenţă legată de doză, totuşi, de aceea pacienţii trebuie avertizaţi că cetirizina poate interfera cu performanţa anumitor locuri de muncă sau activităţi. Alte efecte ale acestui medicament includ oboseală, uscăciunea gurii, faringita şi ameţeli. Deoarece medicamentul este eliminat pe scară largă pe cale renală, reacţiile sale adverse pot fi mai pronunţate la persoanele care suferă de insuficienţă renală. Nu se observă efecte cardiotoxice, cum ar fi prelungirea intervalului QT, cu noul medicament atunci când este utilizat în dozele recomandate sau mai mari sau atunci când este administrat concomitent cu antifungice imidazolice şi antibiotice macrolide.10 Alte interacţiuni medicamentoase tipice ale antihistaminicelor H1, totuşi, se aplică la cetirizină şi utilizarea concomitentă a acestui medicament cu alcool şi alţi depresori SNC trebuie evitată.

Cetirizina este indicată pentru ameliorarea temporară a curgerii nasului, strănutului, mâncărimii nasului sau gâtului şi/sau mâncărimii ochilor lăcrimaţi cauzate de febra fânului sau alte alergii ale căilor respiratorii superioare. De asemenea, ameliorează mâncărimea cauzată de urticarie (urticarie), dar nu va împiedica apariţia urticariei sau a unei reacţii alergice cutanate.

Valorile Cmax proporţionale cu doza sunt atinse în decurs de 1 oră de la administrarea orală de cetirizină. Alimentele încetinesc rata de absorbţie a cetirizinei, dar nu afectează gradul general. În concordanţă cu natura polară a acestui medicament cu acid carboxilic, mai puţin de 10% din nivelurile plasmatice maxime au fost măsurate în creier. Cetirizina nu este metabolizată pe scară largă şi mai mult de 60% dintr-o doză orală de 10 mg este excretată în urină (>60% ca medicament nemodificat) şi 10% este recuperată în fecale (Tabelul 23.3). Medicamentul este foarte legat de proteine (93%) şi are un timp de înjumătăţire terminal de 8,3 ore. Clearance-ul cetirizinei este redus la subiecţii vârstnici şi la pacienţii cu insuficienţă renală şi hepatică.

Forme de dozare: Tablete (5 şi 10 mg) şi sirop oral

(1 mg/ml)

Doza uzuală pentru adulţi (alergii/febra fânului şi urticarie): 5 până la 10 mg o dată pe zi, în funcţie de severitatea simptomelor, până la maximum 10 mg/zi la adulţi şi copii.

copii de 6 ani sau mai mari; 2,5 mg o dată pe zi de soluţie orală

pentru copiii mai mici de 6 ani

Diclorhidrat de levocetirizină. Diclorhidratul de levocetirizină, diclorhidratul acidului (R)-[2-[4-[(4-clorfenil)fenilmetil]-1-piperazinil]etoxi] acetic, (Xyzal) este o pulbere cristalină albă şi este solubilă în apă. Acest enantiomer R are o afinitate de 30 de ori mai mare decât enantiomerul S şi se disociază mai lent de receptorii H1.51 Farmacologic, prezintă acelaşi receptor şi profil de selecitivitate SNC ca racematul, cetirizina (Tabelul 23.2) şi, prin urmare, aceleaşi avantaje terapeutice. Levocetirizina este indicată pentru ameliorarea simptomelor asociate rinitei alergice (sezoniere şi perene) la adulţi şi copii cu vârsta de 6 ani şi peste şi pentru tratamentul manifestărilor cutanate necomplicate ale urticariei cronice idiopatice la adulţi şi copii cu vârsta de 6 ani şi peste. Farmacocinetica şi profilul său de clearance sunt în esenţă aceleaşi cu racematul, cetirizina (Tabelul 23.3).

Forme de dozare: Tablete (5 mg) şi soluţie (2,5 mg/5 ml) Doza uzuală: 5 mg (un comprimat sau 10 ml soluţie orală) o dată

zilnic seara pentru adulţi şi copii cu vârsta de 12 ani şi peste; 2,5 mg (jumătate dintr-un comprimat sau 5 ml soluţie orală) o dată pe zi, seara, pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 11 ani

Acrivastina. Acidul acrivastina, (E, E)-3-[6-[1-(4-metilfenil)-3-(1-pirolidinil)-1-propenil-2-piridinil]-2-propenoic (Semprex), este un produs cu combinaţie fixă a antihistaminic acrivastinei (8 mg) cu pseudoefrina (mg deconage). Acrivastina este o pulbere cristalină inodoră, de culoare albă până la pal, care este solubilă în cloroform şi alcool şi uşor solubilă în apă.

H H

Clorhidrat de acrivastina

Acrivastina este un analog al triprolidinei care conţine un fragment carboxietenil în poziţia 6 a inelului piridil. Acrivastina prezintă potenţă antihistaminica şi durata de acţiune

comparabile cu cele ale triprolidinei (Tabelul 23.2). Spre deosebire de triprolidină, acrivastina nu prezintă activitate anticolinergică semnificativă la concentraţii terapeutice. De asemenea, polaritatea sporită a acestui compus rezultată din substituţia carboxietenil limitează acumularea BBB şi, astfel, acest compus produce mai puţină sedare decât triprolidina.

Datele farmacocinetice limitate sunt disponibile pentru acest compus. Medicamentul administrat oral are un timp de înjumătăţire de aproximativ 1,7 ore şi un clearance corporal total de 4,4 ml/min per kilogram. Se raportează că concentraţiile plasmatice maxime medii variază foarte mult, iar medicamentul pare să pătrundă slab în SNC. Soarta metabolică a acrivastinei nu a fost raportată.

Forme de dozare: Comprimate: diverse combinaţii de produse Doză uzuală pentru adulţi: orală, 8 sau 60 mg de 3 până la 4 ori pe zi

O INHIBIREA ELIBERĂRII DE HISTAMINĂ: STABILIZATORI DE MATOCELULE

Descoperirea activităţii bronhodilatatoare a produsului natural khellin, obţinut din planta Ammi visnaga, a condus la dezvoltarea bis(cromonilor) ca compuşi care stabilizează mastocitele şi inhibă eliberarea histaminei şi a altor mediatori ai inflamaţiei.52 Primul membru semnificativ din punct de vedere terapeutic al acestei clase a fost cromolyn sodium. Cercetările ulterioare care vizează agenţi mai eficienţi au dus la introducerea nedocromilului, urmat mai recent de pemirolast şi lodoxantidă. în general, stabilizatorii mastocitelor inhibă activarea şi eliberarea mediatorului din diferite tipuri de celule inflamatorii asociate cu alergie şi astm, incluzând eozinofilele, neutrofilele, macrofagele; mastocite, monocite şi trombocite. Pe lângă histamina, aceste medicamente inhibă eliberarea de leucotriene (C4, D4, E4) şi prostaglandine.53,54 Studiile in vitro sugerează că aceste medicamente stimulează fosforilarea moesinei mediată de protein kinaza C. Această proteină fosforilată se leagă apoi cu proteinele cheie de pe granulele secretoare (cum ar fi actina) şi le stabilizează pentru a preveni exocitoza. Alte studii sugerează că bicromonii inhibă indirect intrarea ionilor de calciu în mastocit şi că această acţiune previne eliberarea mediatorului.

OCH3

O OCH3

Khellin

Pe lângă inhibarea eliberării mediatorului, unele dintre aceste medicamente inhibă şi chemotaxia eozinofilelor la locul aplicării (adică ţesutul ocular).54 În ţesutul pulmonar, pretratamentul cu stabilizatorii mastocitari cromolin şi nedocromil blochează reacţiile bronhoconstrictive imediate şi întârziate induse de inhalarea antigenelor. Aceste

medicamente atenuează, de asemenea, bronhospasmul asociat cu exerciţiile fizice, aerul rece, poluanţii mediului şi anumite medicamente (aspirina). Cu toate acestea, stabilizatorii mastocitelor nu au activitate intrinsecă de bronhodilatator, antihistaminic, anticolinergic, vasoconstrictor sau glucocorticoid şi, atunci când sunt administraţi prin inhalare la doza recomandată, nu au activitate sistemică terapeutică cunoscută. Structurile, proprietăţile chimice, profilurile farmacologice şi datele de dozare pentru aceşti agenţi sunt furnizate în monografiile care urmează.

Cromolyn Sodium. Cromolyn sodiu, 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)-2-hidroxipropan disodic (Intal), este o pulbere cristalină hidratată, albă, higroscopică, solubilă în apă (1:10). Este lipsit de gust la început, dar lasă un postgust foarte uşor amar. PK al cromolinului este 2. Este disponibil ca o soluţie pentru un nebulizator, un spray cu aerosoli, o soluţie nazală, o soluţie oftalmică şi un concentrat oral.

Cromolyn nebulizat şi aerosol a fost utilizat pentru managementul profilactic al astmului bronşic şi prevenirea bronhospasmului indus de efort52. Soluţia nazală Cromolyn este utilizată pentru prevenirea şi tratamentul rinitei alergice, iar concentratul oral este utilizat pentru a trata simptomele histaminice ale mastocitozei (diaree, dureri de cap, dureri abdominale, vărsături, vărsături, şi mâncărime). Cromolyn (picături pentru ochi) topic este utilizat pentru tratarea conjunctivitei alergice şi a keratitei. În tratamentul astmului, eficacitatea cromolynului se manifestă prin scăderea severităţii simptomelor clinice sau nevoia de

terapie concomitentă sau ambele. Utilizarea pe termen lung este justificată dacă medicamentul reduce semnificativ severitatea simptomelor de astm; permite o reducere semnificativă a, sau eliminarea dozei de steroizi; sau îmbunătăţeşte gestionarea celor care au efecte secundare intolerabile la agenţii simpatomimetici sau metilxantine. Pentru ca cromolyn să fie eficient, acesta trebuie administrat cu cel puţin 30 de minute înainte de provocarea antigenului şi administrat la intervale regulate (vezi informaţiile de dozare care urmează). Când este inhalată, pulberea produce iritaţii la unii pacienţi. De asemenea, utilizarea excesivă a cromolynului poate duce la toleranţă.

Forme de dozare: concentrat oral (100 mg/5 ml), soluţie nazală (40 mg/ml), soluţie pentru inhalare (20 mg/2 ml), aerosol (800 mg), soluţie oftalmică (4%)

Doza uzuală pentru adulţi:

Soluţie pentru inhalare (adulţi şi copii cu vârsta de cel puţin 2 ani): 20 mg (o fiolă per flacon) prin nebulizare de 4 ori/zi la intervale regulate

Aerosoli (astm bronşic la adulţi şi copii cu vârsta de cel puţin 5 ani): 2 spray-uri inhalate de 4 ori pe zi la intervale regulate

Soluţie nazală (adulţi şi copii): un spray în fiecare nară de 3 până la 6 ori pe zi la intervale regulate la fiecare 4 până la 6 ore

Oral: două fiole de 4 ori pe zi cu 30 de minute înainte de mese şi la culcare

Oftalmic: 1 picătură dintr-o soluţie 2% până la 4% de 4 până la 6 ori pe zi; Oral: două fiole de 4 ori pe zi cu 30 de minute înainte de masă şi la culcare

Nedocromil de sodiu. Nedocromil sodic, disodic

etil-6,9-dihidro-4,6-dioxo-10-propil-4H-pirano[3,2-g]chinolin-2,8-dicarboxilat (Tilade), este înrudit structural cu cromolina şi prezintă acţiuni farmacologice similare, dar mai largi.52 A fost disponibil sub formă de aerosol într-o soluţie dozată şi rămâne disponibilă în prezent ca soluţie dozată pentru tratamentul oftalmic şi în doză. tratamentul mâncărimii asociate conjunctivitei alergice. Formularea de inhalare a fost comercializată pentru terapia de întreţinere în gestionarea pacienţilor cu astm bronşic uşor până la moderat, dar de atunci a fost retrasă.

Forme de dozare: Soluţie oftalmică (2% sau 20 mg/mL) Doza uzuală pentru adulţi: 1 sau 2 picături în fiecare ochi de două ori pe zi la intervale regulate

Lodoxamidă Trometamina. Lodoxamida trometamina, acidul N,N'-(2-clor-5-ciano-m-fenilen)dioxamic (Alomidă), este o pulbere cristalină albă, solubilă în apă. Singura similaritate structurală semnificativă între lodoxamidă şi cromolin şi nedocromil este prezenţa a două grupe acide. Lodoxamida este indicată în tratamentul tulburărilor oculare, inclusiv keratoconjunctivita primară, conjunctivita primară şi cheratita primară.55 Lodoxamida este disponibilă sub formă de soluţie de 0,1%, fiecare mililitru conţinând 1,78 mg de lodoxamidă trometamina echivalent cu 1 mg de lodoxamidă. Soluţia conţine conservantul clorură de benzalconiu (0,007%), precum şi manitol, hidroxipropil metilceluloză, citrat de sodiu, acid citric, edetat disodic, tiloxapol, acid clorhidric şi/sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) şi apă purificată.

Doza pentru adulţi şi copii cu vârsta peste 2 ani este de 1 până la 2 picături în fiecare ochi afectat de 4 ori pe zi, timp de până la 3 luni. Cele mai frecvente experienţe adverse oculare raportate au fost arsuri tranzitorii, înţepături sau disconfort la instilare.

Pemirolast soluţie oftalmică de potasiu. Pemirolast potasiu, 9-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-onă de potasiu (Alamast), este o pulbere galbenă, solubilă în apă. Poate fi considerat un analog al unei porţiuni a structurii cromolinei în care gruparea carboxil a fost înlocuită cu un fragment tetrazol izosteric. Pemirolast este indicat pentru prevenirea mâncărimii oculare cauzate de conjunctivita alergică. Preparatul comercial este disponibil sub formă de soluţie oftalmică sterilă 0,1% pentru administrare locală la ochi. Fiecare mililitru din această soluţie conţine 1 mg de pemirolast potasiu, precum şi conservantul clorură de lauralconiu (0,005%) şi glicerină, tampon fosfat şi hidroxid de sodiu pentru a menţine pH-ul soluţiei de 8,0. Soluţia are o osmolalitate de 240 mOsm/L. Doza recomandată este de 1 până la 2 picături instilate în fiecare ochi afectat de 4 ori pe zi. Acest medicament este numai pentru administrare oculară şi nu pentru administrare injectabilă sau orală şi trebuie utilizat cu prudenţă în timpul sarcinii sau în timpul alăptării.56

CH3

Pemirolast potasiu

O DEZVOLTĂRI RECENTE DE ANTIHISTAMINE: ANTIHISTAMINELE „DUAL ACTION”

În ultimele decenii, a existat un interes considerabil pentru dezvoltarea de noi compuşi antihistaminici cu mecanisme de acţiune duble, inclusiv acţiunea antihistaminica a receptorilor H1 şi stabilizarea mastocitelor. Medicamentele disponibile în prezent care prezintă astfel de acţiuni antihistaminice duale includ azelastina şi ketotifenul. Aceşti compuşi conţin farmacoforul de bază pentru a produce acţiune antihistaminică relativ selectivă (diarilalchilamine) precum şi inhibarea eliberării histaminei şi a altor mediatori (de exemplu, leucotriene şi PAP) din mastocitele implicate în răspunsul alergic. Studiile in vitro sugerează că aceşti compuşi scad, de asemenea, chemotaxia şi activarea eozinofilelor. În prezent, azelastina şi ketotifenul sunt indicate pentru tratamentul mâncărimii oculare asociate conjunctivitei alergice. Acţiunile lor antialergice apar în câteva minute după administrare şi pot persista până la 8 ore. Structurile, proprietăţile chimice, profilurile farmacologice şi datele de dozare pentru aceşti agenţi sunt furnizate în monografiile care urmează.

Soluţie oftalmică de clorhidrat de azelastină. Clorhidratul de azelastină, (±)-4-[(4-clorfenil) metil]-2-(hexahidro-l-metil-1H-azepin-4-il)-l-(2H)-ftalazinonă monoclorhidrat (Optivar), este o pulbere cristalină albă care este puţin solubilă în apă şi propilmethanglicol, solubilă în apă, glicol şi propilmethanil. etanol, octanol şi glicerină. Preparatul comercial este disponibil sub formă de soluţie oftalmică sterilă 0,05% pentru administrare locală la ochi. Fiecare mililitru de soluţie de azelastină conţine 0,5 mg clorhidrat de azelastină echivalent cu 0,457 mg bază de azelastină, conservantul clorură de benzalconiu (0,125 mg) şi ingrediente inactive, inclusiv edetat disodic dihidrat, hidroxipropilmetilceluloză, soluţie de sorbitol, apă pentru injectare hidroxid de sodiu. Soluţia are un pH de aproximativ 5,0 până la 6,5 şi o osmolalitate de aproximativ 271 până la 312 mOsm/L.

Doza recomandată de soluţie de azelastină este de 1 picătură instilată în fiecare ochi afectat de două ori pe zi. Acest medicament este doar pentru administrare oculară şi nu pentru administrare injectabilă sau orală. Absorbţia azelastinei după administrarea oculară este relativ scăzută (mai puţin de 1 ng/rnL). Medicamentul absorbit suferă o N-demetilare oxidativă extinsă de către CYP, iar medicamentul părinte şi metabolitul sunt eliminate în principal în fecale. Cele mai frecvente reacţii adverse raportate sunt arsurile sau înţepăturile tranzitorii ale ochilor, durerile de cap şi gustul amar. Soluţia de azelastină

trebuie utilizată cu prudenţă în timpul sarcinii sau în timpul alăptării, deoarece siguranţa sa nu a fost studiată în aceste circumstanţe.57

Soluţie oftalmică de fumarat de ketotifen. Fumaratul de ketotifen, 4-(1-metil-4-piperidiliden)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiofen-10(9H)-onă fumarat de hidrogen (Zaditor), este o pulbere cristalină fină. Ketotifenul este un analog izoster al ketotiofenului al antihistaminicelor dibenzocicloheptanice. Soluţia conţine 0,345 mg de fumarat de ketotifen, ceea ce este echivalent cu 0,25 mg de ketotifen. Soluţia conţine, de asemenea, conservantul clorură de benzalconiu (0,01%), precum şi glicerol, hidroxid de sodiu şi/sau acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) şi apă purificată. Are un pH de 4,4 până la 5,8 şi o osmolalitate de 210 până la 300 mOsm/kg.

Doza recomandată de soluţie de ketotifen este de 1 picătură instilată în fiecare ochi afectat la fiecare 8 până la 12 ore. Cele mai frecvente reacţii adverse raportate sunt infecţia conjunctivală, durerile de cap şi rinita. Acest medicament este doar pentru administrare oculară şi nu pentru administrare injectabilă sau orală. Soluţia de ketotifen trebuie utilizată cu prudenţă în timpul sarcinii sau în timpul alăptării, deoarece siguranţa sa nu a fost studiată în aceste circumstanţe.58

O HISTAMINĂ H2-ANTAGONIŞTI

Medicamentele a căror acţiune farmacologică implică în primul rând antagonismul acţiunii histaminei la receptorii săi H2 îşi găsesc aplicaţie terapeutică în tratamentul tulburărilor acido-peptice, inclusiv arsuri la stomac, boala de reflux gastroesofagian (GERD), esofagita erozivă, ulcerul gastric şi duodenal şi bolile patologice ale acidului gastric, cum ar fi sindromul sindromului gastric. Sunt utile şi în combinaţie cu antihistaminice H1 pentru tratamentul urticariei cronice şi pentru mâncărimea anafilaxiei şi a pruritului.59-62

Secretia acidului gastric

O trăsătură caracteristică a stomacului mamiferelor este capacitatea sa de a secreta acid ca parte a proceselor sale de digerare a alimentelor pentru absorbţie mai târziu în intestin. Prezenţa enzimelor pepsine acide şi proteolitice, a căror formare este facilitată de pH-ul gastric scăzut, se presupune în general a fi necesară pentru hidroliza proteinelor şi a altor constituenţi alimentari. Unitatea secretorie acida a mucoasei gastrice este celula parietala (oxintica). Celulele parietale conţin o H+, K+-ATPază sau o pompă de ioni de hidrogen care secretă protoni (H+) în schimbul captării ionului K+ (Fig, 23.14).61,62 Secreţia de acid de către celulele parietale gastrice este stimulată de diverşi mediatori la receptorii localizaţi pe membrana bazolaterală, inclusiv agonismul receptorilor histaminici (activitatea receptorilor sanguini G2), receptorii gastric (activitatea receptorilor H2) celulari. şi acetilcolină (ACh) la receptorii muscarinici M2 (neuronali). Receptorii gastrici şi muscarinici modulează secreţia acidă prin procese dependente de calciu, în timp ce

receptorul H2 este cuplat la adenilat ciclază (Fig. 23.14). Calea adenilat-ciclazei şi, prin urmare, secreţia acidă, este inhibată de prostaglandinele intracelulare din seria E. Aceste prostaglandine stimulează, de asemenea, alte celule epiteliale GI să secrete mucoase şi bicarbonat şi îmbunătăţesc fluxul sanguin prin ţesuturile gastrice. Toate aceste acţiuni mediate de prostaglandine au proprietăţi de neutralizare a acidului şi de protecţie a ţesutului gastric, denumite în general „citoprotecţie". Când există o hipersecreţie de acid gastric sau defalcarea apărării celulelor muscoase, inclusiv infecţia bacteriană, ţesuturile gastrice şi structurile contigue (esofag, intestine) pot deveni compromise şi ulcerate.61,62.

Boala Ulcerului Peptic

Boala ulceroasă peptidică (PUD) este un grup de afecţiuni ale tractului gastrointestinal superior caracterizate prin eroziuni ale mucoasei egale sau mai mari de 0,5 cm care rezultă din acţiunea erozivă a acidului şi pepsinei.63 Ulcerul duodenal şi ulcerul gastric sunt cele mai frecvente forme, deşi PUD poate apărea la nivelul esofagului sau intestinului subţire. Factorii implicaţi în patogeneza şi recurenţa PUD includ hipersecreţia de acid şi pepsină şi infecţia GI de către Helicobacter pylori, o bacterie spirală Gram-negativă. H. pylori a fost găsit la aproape toţi pacienţii cu ulcer duodenal şi aproximativ 75% dintre pacienţii cu ulcer gastric. Unii factori de risc asociaţi cu recurenţa PUD includ fumatul de ţigară, utilizarea cronică a medicamentelor ulcerogenice (de exemplu, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene [AINS]), sexul masculin, vârsta, consumul de alcool, stresul emoţional şi antecedentele familiale. Aproximativ 4% dintre ulcerele gastrice sunt cauzate de o malignitate, în timp ce ulcerele duodenale sunt în general benigne.

Scopurile terapiei PUD sunt de a promova vindecarea, ameliorarea durerii şi prevenirea complicaţiilor şi recidivele ulcerului. Medicamentele utilizate pentru vindecarea sau reducerea recurenţei ulcerului includ antiacide, antagonişti ai histaminei H2, bariere protectoare ale mucoasei, inhibitori ai pompei de protoni (IPP), prostaglandine şi sare de bismut şi combinaţii ale acestor medicamente cu antibiotice pentru eradicarea infecţiei cu H. pylori.

Derivarea structurală a „antagoniştilor H2"

Antagoniştii H2 sunt utilizaţi pentru a trata indigestia acidă (o aplicaţie OTC), GERD, ulcerele peptice şi tulburările patologice de hipersecreţie, precum şi unele dintre simptomele urticariei şi anafilaxiei. Cimetidina, membrul iniţial al acestei clase de medicamente, a fost dezvoltată printr-un studiu de structură-activitate clasic, începând cu agonistul endogen, histamina, aşa cum se arată în Tabelul 23.4.64. Metilarea poziţiei 5 a heterociclului imidazol al histaminei a produs un agonist selectiv la receptorii atriali ai histaminei (H2). S-a descoperit că analogul guanidino al histaminei posedă activitate antagonistă slabă a acţiunilor secretoare de acid ale histaminei. Creşterea lungimii lanţului lateral de la doi la patru atomi de carbon, cuplată cu înlocuirea grupării guanidino puternic bazice cu o funcţie neutră de metil tiouree, a condus la dezvoltarea burimamidei, primul antagonist complet al receptorului H2, deşi unul cu potenţă scăzută. S-a postulat că potenţa scăzută a burimamidei este legată de lanţul său lateral nebazic, eliberator de electroni, care

favorizează tautomerul N~-H imidazol nefarmacoforic faţă de lanţul lateral bazic, cu atragere de electroni din histamină, care prezintă predominant tautomerul NT-H imidazol cu afinitate mai mare faţă de

receptor. Inserarea unei funcţii tioeter electronegativ în lanţul lateral în locul unei grupări metilen favorizează tautomerul NT-H, iar introducerea grupării 5-metil favorizează selectivitatea H2 şi a condus la metiamidă, un blocant H2 cu potenţă şi biodisponibilitate orală mai mare decât burimamida. Din păcate, toxicităţile legate de medicamente, inclusiv agranulocitoza, au împiedicat dezvoltarea ulterioară a acestui compus. Cu toate acestea, înlocuirea porţiunii tiouree a metiamidei cu o funcţie ciano-imino a produs cimetidină, primul membru eficient din punct de vedere clinic şi relativ sigur al acestei clase terapeutice (Tabelul 23.4).64

Introducerea cimetidinei în medicină a evidenţiat un agent antisecretor gastric eficient care promovează vindecarea ulcerului duodenal. Cu toate acestea, cimetidina nu este lipsită de câteva limitări. Deoarece are o acţiune scurtă, necesită un program frecvent de dozare. De asemenea, s-a constatat că cimetidina posedă activitate antiandrogenă, care poate duce la ginecomastie şi poate provoca stări de confuzie la unii pacienţi vârstnici şi scăderea funcţiei renale. De asemenea, cimetidina inhibă izoenzimele CYP şi secreţia tubulară renală, ducând la interacţiuni medicamentoase semnificative clinic.65 Potenţialul de interacţiune medicamentoasă şi câteva efecte adverse (ginecomastie) ale cimetidinei par să fie direct legate de prezenţa grupului imidazol. Aceste limitări au determinat eforturi suplimentare de proiectare şi dezvoltare a medicamentelor, care au arătat că inelul imidazol nu a fost necesar pentru activitatea antagonistului H2 (discutat în continuare). De fapt, înlocuirea inelului imidazol cu un heterociclu furan (raniditină) sau tiazol (famotidină, nizatidină) cu un substituent inel bazic (guanidină sau dimetilaminometil) nu numai că măreşte atât potenţa cât şi selectivitatea antagonismului H2, dar reduce şi interacţiunile citocromului şi secretorii renale.

Proprietăţile farmacocinetice ale antagoniştilor H2 sunt rezumate în Tabelul 23.5.66 Cimetidină, ranitidină şi

TABELUL 23.4 Dezvoltarea antagoniştilor H2

Relaţia structură-activitate

Histamina: agonist neselectiv al receptorilor de histamină (H1 = H2)

5-metilhistamină: agonist selectiv al H2 (H2 > H1)

M“-Guanilhistamină: agonist parţial al receptorilor H2 (antagonist slab)

Burimamidă: antagonist complet al receptorilor H2; dar potenta scazuta si biodisponibilitate orala slaba

Metiamidă: antagonist complet al receptorilor H2 cu potenţă mai mare şi biodisponibilitate orală îmbunătăţită; dar toxicitatea rezultată din tiouree

Cimetidină: antagonist complet al receptorilor H2 cu potenţă mai mare şi biodisponibilitate orală îmbunătăţită şi toxicitate sistemică scăzută

TABELUL 23.5 Potenţa şi farmacocinetica antagoniştilor H2

Sursa: Fapte şi comparaţii 4.0, Wolters Kluwer Health, Amsterdam, Ţările de Jos, 2009.

Famotidina are biodisponibilitate orală mai mică decât nizatidina, ca urmare a unui metabolism mai mare de prim pasaj. Pe baza caracteristicilor lor structurale comune, majoritatea acestor agenţi sunt metabolizaţi prin S- şi ^-oxidare. Inelul imidazol al cimetidinei serveşte ca loc de adiţie pentru metabolismul oxidativ, la fel ca funcţionalităţile MN-dimctil ale nizatidinei şi ranitidinei. Se presupune că toţi aceşti metaboliţi sunt inactivi sau cel puţin mai puţin activi decât medicamentele de bază. De asemenea, o proporţie semnificativă din doza fiecăruia dintre antagoniştii H2 este excretată renal în formă nemetabolizată. Timpul de înjumătăţire al acestor agenţi variază de la 1 la 4 ore, nizatidina având cel mai scurt timp de înjumătăţire.66 Proprietăţile antagoniştilor H2 individuali care sunt în utilizare clinică în Statele Unite sunt descrise şi comparate în monografiile care urmează.

Cimetidină, USP. Cimetidina, N~-ciano-N-metil-N'-[2-[[5-metilimidazol-4-il)metil]tio]etil]guanidina (Tagamet), este un solid cristalin incolor care este uşor solubil în apă (1,14% la 37°C). Solubilitatea este mult crescută prin adăugarea de acid diluat pentru a protona inelul imidazol (pKa aparent de 6,8). La pH 7, soluţiile apoase sunt stabile timp de cel puţin 7 zile. Cimetidina este o moleculă relativ hidrofilă cu un coeficient de partiţie octanol/apă de 2,5.

Cimetidina inhibă metabolismul hepatic al medicamentelor biotransformate de diferite izoenzime CYP, întârziend eliminarea şi crescând nivelurile serice ale acestor medicamente. Astfel, terapia concomitentă cu cimetidină şi medicamente metabolizate de izoenzimele citocromului hepatic sau la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică poate necesita ajustarea dozei. Acest lucru este valabil mai ales pentru medicamentele cu indici terapeutici relativ scăzuti, inclusiv anticoagulante de tip warfarină, fenitoină, propranolol, nifedipină, benzodiazepine, anumite antidepresive triciclice, lidocaină, teofilină şi metronidazol. (de exemplu, ketoconazol), care necesită un mediu acid pentru dizolvare.66 Dacă este necesară terapia concomitentă cu azoli, cel mai bine este să o administraţi cu cel puţin 2 ore înainte de administrarea cimetidinei. Cimetidina are un efect antiandrogenic slab şi poate provoca ginecomastie la pacienţii trataţi timp de 1 lună sau mai mult.

Cimetidina prezintă o biodisponibilitate relativ bună (60%-70%) şi un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 2 ore, care este crescut în insuficienţa renală şi hepatică şi la

vârstnici. Aproximativ 30% până la 40% dintr-o doză de cimetidină este metabolizată (S-oxidare, hidroxilare 5-CH3), iar medicamentul părinte şi metaboliţii sunt eliminaţi în principal prin excreţie renală.66 Antiacidele interferează cu absorbţia cimetidinei şi trebuie administrate cu cel puţin 1 oră înainte sau după o doză de cimetidină.

Forme de dozare: comprimat (200, 300, 400, 800 mg), lichid

(300 mg/5 ml), injecţie (150/mL şi 6 mg/ml) Doză orală uzuală pentru adulţi:

Ulcer gastric benign: 800 sau 300 mg de 4 ori pe zi

Ulcer duodenal: 800 sau 300 mg de 4 ori pe zi (la mese şi la culcare); doza de intretinere, 400 mg de 4 ori pe zi

Boala de reflux gastroesofagian, erozivă: 1.600 mg pe zi în prize divizate (800 mg de două ori pe zi sau 400 mg de 4 ori pe zi) timp de 12 săptămâni

Ameliorarea sau prevenirea arsurilor la stomac (OTC): 200 mg cu apă pe măsură ce apar simptomele sau chiar înainte sau în orice moment cu până la 30 de minute înainte de a mânca sau de a bea; doza maxima, 400 mg/zi

Afecţiuni patologice hipersecretorii: 300 mg de 4 ori pe zi la mese şi la culcare; doza maxima, 2.400 mg/zi

Doza uzuală la copii: orală, 20 până la 40 mg (bază) per kilogram de greutate corporală de 4 ori pe zi, la mese şi la culcare

Famotidină, USP. Famotidina, ^'-(aminosulfonil)-3-[[[2[(diamnometilen)amino]-4-tiazolil]metil]tio]propanimidamida (Pepcid), este un compus cristalin alb până la galben pal care este foarte puţin solubil în apă şi practic insolubil în etanol. Este un bioizoter tiazol al cimetidinei care conţine un substituent de guanidină care poate imita imizolul cimetidinei.

Famotidina este un inhibitor competitiv al receptorilor histaminici H2 cu o potenţă semnificativ mai mare decât cimetidina. Inhibă secreţia gastrică bazală şi nocturnă, precum şi secreţia stimulată de alimente şi pentagastrină. Indicaţiile actuale de etichetare sunt pentru tratamentul pe termen scurt al ulcerelor gastrice duodenale şi benigne, BRGE, stărilor patologice de hipersecreţie (de exemplu, sindromul Zollinger-Ellison) şi arsurilor la stomac (numai OTC).66

Nu au fost raportate cazuri de ginecomastie, niveluri crescute de prolactină sau impotenţă, chiar şi la doze mai mari utilizate la pacienţii cu afecţiuni hipersecretorii patologice. Studiile cu famotidină la om, la modele animale şi in vitro nu au arătat nicio interferenţă semnificativă cu dispunerea compuşilor metabolizaţi de izoenzimele citocromului. Nu au fost detectate interacţiuni semnificative cu warfarina, teofilina, fenitoina, diazepamul, aminopirina şi antipirina.

Famotidina este absorbită incomplet (37%-45% biodisponibilitate).66 Medicamentul este eliminat pe cale renală (65%-70%) şi metabolică (30%-35%). Famotidina sulfoxid este singurul metabolit identificat la om. Efectele alimentelor sau antiacidelor asupra biodisponibilităţii famotidinei nu sunt semnificative clinic.

Famotidina

Forme de dozare: comprimate (20 şi 40 mg), comprimate de dezintegrare orală (20 şi 40 mg), capsule de gel (10 mg), suspensie orală (40 mg/5 ml), injecţie (10 mg/mL şi 20 mg/50 ml)

Doza orală uzuală pentru adulţi:

Ulcer gastric benign: 40 mg o dată pe zi (ora de culcare)

Ulcer duodenal: doză de tratament, 40 mg o dată până la două ori pe zi la culcare; doza de intretinere, 20 mg o data pe zi la culcare

Boala de reflux gastroesofagian: 20 mg de două ori pe zi

Arsuri la stomac: 10 până la 20 mg pentru ameliorare sau cu 1 oră înainte de masă pentru prevenire

Esofagită, inclusiv eroziuni şi ulceraţii: 20 sau 40 mg de două ori pe zi

Condiţii patologice hipersecretorii: individualizarea dozei; de obicei 20 mg la fiecare 6 ore

Sindrom Zollinger-Ellison sever: până la 160 mg la fiecare 6 ore

Ranitidină, USP. Ranitidina, N-[2-[[[5-(dimetil-amino)metil]-2-furanil]metil]tiol]etil]-N-metil-2-nitro-l,1-etendiamină (Zantac), este un solid alb, care în forma sa de sare clorhidrat este foarte solubil în apă. Este un derivat de aminoalchil furan cu valori pKa de 2,7 (catenă laterală) şi 8,2 (dimetilamino). Ranitidina este mai puternică decât cimetidina, dar mai puţin puternică decât famotidina. Ca şi alţi antagonişti H2, nu pare să se lege de alţi receptori.66

Biodisponibilitatea unei doze orale de ranitidină este de aproximativ 50% şi nu este afectată semnificativ de prezenţa alimentelor.66 Unele antiacide pot reduce absorbţia ranitidinei şi nu trebuie administrate în decurs de 1 oră de la administrarea acestui medicament. Timpul de înjumătăţire plasmatică al medicamentului este de 2 până la 3 ore şi este excretat împreună cu metaboliţii săi în urină. Au fost identificaţi trei metaboliţi, N-oxid de ranitidină, S-oxid de ranitidină şi desmetil ranitidină. Ranitidina este doar un inhibitor slab al izoenzimelor citocromului hepatic, iar dozele recomandate de medicament nu par să inhibe metabolismul altor medicamente. Cu toate acestea, au existat raportări izolate de interacţiuni medicamentoase (warfarină, triazolam) care sugerează că ranitidina poate afecta biodisponibilitatea anumitor medicamente printr-un mecanism neidentificat, poate prin efectul dependent de pH asupra absorbţiei sau o modificare a volumului de distribuţie.66

Pe lângă faptul că este disponibilă în diferite forme de dozare ca sarea clorhidrat, ranitidina este disponibilă şi ca sare citrat de bismut pentru utilizare cu antibioticul macrolid claritromicină în tratarea pacienţilor cu ulcer duodenal activ asociat cu infecţia cu H. pylori. Eradicarea H. pylori reduce riscul de recidivă a ulcerului duodenal.

Forme de dozare: Tablete (75, 150 şi 300 mg sare HCI); tablete efervescente (25 şi 150 mg); capsule (150 şi 300 mg); sirop (15 mg/ml ca sare HCI); injecţie (1 şi 25 mg/mL ca sare HCI)

Doza orală uzuală pentru adulţi:

Esofagită erozivă: 150 mg de 4 ori pe zi inițial și apoi 150 mg de două ori pe zi pentru întreținere

Ulcer gastric benign: 150 mg de două ori pe zi

Ulcer duodenal: 150 mg de două ori pe zi sau 300 mg pe zi inițial și apoi 150 mg o dată pe zi pentru întreținere

Arsuri la stomac (numai OTC): doza inițială pentru ameliorare 1 tabletă, poate fi utilizată de până la două ori pe zi pentru întreținere

Boala de reflux gastroesofagian: 150 mg de două ori pe zi

Condiții patologice hipersecretorii: 150 mg de două ori pe zi

Nizatidină. Nizatidina, N-[2-[[[2-(dimetilamino)metil]-4-tiazolil]metil]tio]-etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etendiamină (Axid), este un solid cristalin alb murdar, care este solubil în apă, alcool și cloroform. Este un derivat thaizol al raniditinei și are pKas de 2,1 (lateral

lanț) și 6,8 (dimetilamino). Mecanismul de acțiune al nizatidinei este similar cu alți antagoniști H2, la fel ca și selectivitatea receptorilor. Este mai puternic decât cimetidina.

Nizatidina are o excelentă biodisponibilitate orală (>90%). Efectele antiacidelor sau alimentelor asupra biodisponibilității sale nu sunt semnificative clinic.66 Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 1 până la 2 ore. Este excretat în principal prin urină (90%) și mai ales sub formă de medicament nemodificat (60%). Metaboliții includ nizatidină sulfoxid (6%), N-desmetilnizatidina (7%) și nizatidină N-oxid (funcția dimetilaminometil).66 Nizatidina nu are acțiune antiandrogenă demonstrabilă, efecte asupra altor hormoni sau efecte inhibitoare asupra izoenzimelor citocromului implicate în metabolismul altor medicamente.

Forme de dozare: tablete (75 mg), capsule (150 și

300 mg), soluție orală (15 mg/ml)

Doza orală uzuală pentru adulți:

Ulcer gastric benign: 150 mg de două ori pe zi sau 300 mg o dată pe zi la culcare.

Ulcer duodenal: Tratament, 300 mg o dată până la două ori pe zi; întreținere, 150 mg o dată pe zi

BRGE: 150 mg de două ori pe zi

Arsuri la stomac (numai produse OTC): 1 tabletă cu un pahar plin de apă, până la 2 comprimate în 24 de ore.

Stare hipersecretorie: 150 mg de două ori pe zi

Alte terapii antiulceroase şi hipersecretorii ale acidului gastric: inhibitori ai pompei de protoni

Etapa finală în secreţia acidă în celula parietală este extrudarea sau „pomparea" protonilor în lumenul stomacului de către pompa membrana H+, K+-ATPază aşa cum a fost descris anterior (Fig. 23.14). Astfel, inhibarea acestei pompe de protoni acţionează dincolo de locul de acţiune al mesagerilor secundi (de exemplu, calciu şi AMPc) şi este independentă de acţiunea secretogogilor histaminei, gastrinei şi aceticolinei. Astfel, inhibitorii pompei acide blochează atât secreţia acidă bazală, cât şi cea stimulată.

În 1972, un grup de chimişti medicinali suedezi a descoperit că anumite sulfuri de piridilmetil benzimidazol erau capabile să funcţioneze ca H+, K+-ATPază sau IPP.67,68 Aceşti compuşi au fost ulterior transformaţi în derivaţi de sulfoxid, care au prezentat o inhibare foarte puternică, ireversibilă a pompei de protoni. IPP benzimidazolul sunt promedicamente care sunt rapid transformate într-un intermediar sulfenamidic în mediul foarte acid al celulelor parietale gastrice. IPP-urile benzimidazol slab bazice se acumulează în aceste compartimente acide de pe partea luminală a structurilor tubuveziculare şi canaliculare ale celulelor parietale. IPP-urile benzimidazolului sunt apoi transformate chimic de către acid într-un intermediar sulfenamidic care inhibă pompa de protoni prin interacţiunea covalentă cu grupările sulfhidril cu resturi de cisteină ale pompei H+, K+-ATPazei (Fig. 23.15). de asemenea, reziduurile.69 De exemplu, omeprazolul şi esomeprazolul reacţionează, de asemenea, cu cisteina 892, iar pantoprazolul cu cisteina 822 şi lansoprazolul la cisteina 321.69,70 Cisteinele 321, 813 şi 822 sunt toate în domeniul sistemului de transport al protonilor H+, al cisteinei AT+, al cisteinei. 892 se află pe suprafaţa luminală externă şi nu afectează capacitatea de transport a pompei.69,70 Bioacumularea şi activarea IPP în mediul acid al celulei parietale asigură, de asemenea, specificitatea acţiunii farmacologice. Labilitatea acidă a benzimidazolului IPP impune ca aceste medicamente să fie formulate ca forme de dozare granulare cu eliberare întârziată, acoperite enteric.

Până în prezent, cinci IPP cu benzimidazol sulfoxid înrudit structural au fost aprobate pentru utilizare în Statele Unite pentru tratarea diferitelor tulburări de hipersecreţie a acidului gastric. Acestea includ omeprazol, esomeprazol (enantiomerii activi ai omeprazolului), lansoprazol, patoprazol şi rabeprazol. IPP diferă doar prin natura şi gradul şi substituenţii inelului piridină şi imidazol, ceea ce are un impact asupra valorilor pKa şi proprietăţilor farmacocinetice. Amploarea protonării iniţiale a PPI şi, prin urmare, acumularea celulelor parietale este guvernată de pKa azotului din ciclul piridinic, care variază de la 3,8 pentru lansoprazol şi pantoprazol până la 4,5 pentru rabeprazol (Tabelul 23.6).71 Astfel, se crede că toate medicamentele sunt concentrate la nivelul lor fiziologic de acţiune. Viteza de conversie a IPP la sulfenamidele lor active este totuşi determinată în mare măsură de pKa grupării benzimidazol (pKa2). Omeprazolul, lansoprazolul şi rabeprazolul cu pKa2 mai mare (0,62-0,79) suferă

TABELUL 23.6 pKas al inhibitorilor pompei de protoni

Sursa: Sachs, G., Shin, JM şi Howden, CW: articol de revizuire: farmacologia clinică a inhibitorilor pompei de protoni. Aliment. Pharmacol. Acolo. 23(Supliment. 2):2—8, 2006.

Sursa: Facts and Comparisons 4.0, Wolters Kluwer Health, Amsterdam, Olanda, 2009.
*Inclusiv sindromul Zollinger-Ellison.

Protonarea benzimidazolului şi formarea sulfenamidei mai rapid decât pantoprazolul cu un pKa2 de 0,11,71

Durata acțiunii antisecretorii PPI este determinată de mai mulţi factori, inclusiv amploarea şi natura reziduurilor de cisteină inactivate, turnover-ul proteinelor din pompă, activarea pompelor inactive şi reactivarea pompelor inhibate de către agenţi reducători endogeni capabili să rupă legăturile disulfurice PPI-pompa. efect, deoarece acest reziduu de citeină se află pe domeniul de transport al pompei, este rezistent la reactivarea reductivă şi, prin urmare, necesită înlocuire cu o nouă proteină de pompă. Astfel, pantoprazolul are un timp de înjumătățire efectiv de 46 de ore, în timp ce omeprazolul este de 28 de ore, iar lansoprazolul este mai mic de 15 ore.72-75 Semnificaţia diferenţelor în ratele de activare a PPI sau durata de acţiune nu pare să aibă o semnificaţie clinică copleşitoare.

Majoritatea datelor clinice sugerează că aceşti IPP sunt mai eficienţi pe termen scurt decât blocanţii H2 în vindecarea ulcerului duodenal şi a esofagitei erozive şi pot chiar vindeca esofagitele rezistente la tratamentul cu antagonişti H2. ulcere sau cu unul sau mai multe antimicrobiene, în eradicarea infecţiei cu acest organism. Au fost efectuate o serie de studii clinice în încercarea de a compara eficacităţile clinice relative ale IPP în diferite stări de boală hipersecretoare (a se vedea tabelul 23.7 pentru indicaţii). Adesea, rezultatele acestor studii au fost dificil de interpretat din cauza multor variabile în formularea IPP, puterea dozei, proprietăţile farmacocinetice, criteriile de diagnosticare etc. Cele mai multe studii au concluzionat, totuşi, că dozele şi formulările comparabile ale tuturor acestor agenţi sunt interschimbabile din punct de vedere terapeutic în ceea ce priveşte eficacitatea clinică. durere, diaree şi cefalee. Câteva alte reacţii adverse, mai severe (alergie gravă, discrazii sanguine) au fost raportate rar la utilizarea IPP, dar nu au fost legate cauzal cu medicamentele.73,74

IPP variază în ceea ce privește bioaviabilitatea orală de la 30% (omeprazol) la 80% (lansoprazol), iar biodisponibilitatea crește în general la doze repetate. Toți, cu excepția rabeprazolului, ating nivelurile plasmatice maxime cu aproximativ 2 ore (Tabelul 23.8).66 Toate IPP sunt eliminate aproape în întregime ca metaboliți pe bază de citocrom și, cu excepția lansoprazolului, predominant pe cale renală. Practic, niciun medicament nemodificat nu este excretat prin urină și fecale. Izoenzimele citocromului implicate în principal în metabolismul PPI în

TABELUL 23.8 Proprietăți farmacocinetice ale inhibitorilor pompei de protoni

acid, glucuronidul său, metaboliți sulfonă, mercapturic

acid

elud CYP2C19 și CYP3A4, iar acestea catalizează oxidarea metil inelului de piridină (CYP2C19: omeprazol, esomeprazol), O-demetilarea inelului benzimidazol (CYP2C19: omeprazol și esomeprazol) și oxidarea sulfoxidului (toți IPP), așa cum este ilustrat în Fig.16. omeprazol.75,76 Metabolitul primar al omeprazolului, un racemat, este 5-hidroximetilomeprazol, în timp ce principalul metabolit format din esomeprazol (izomerul S) este sulfona.75,76 Lansoprazolul, pantoprazolul și rabeprazolul sunt lipsiți de grupa piridil-benzi-metiloxi-benzi-metiloxi-5 și de gruparea piridil-benzi-metil-5-metiloxi. nu suferă aceste procese oxidative (vezi structurile care urmează).75,76

Ca urmare a profilurilor lor de clearance metabolic, IPP, și în special omeprazolul, pot interacționa cu alte medicamente care sunt, de asemenea, procesate de izoenzimele CYP2C19 și CYP3A4 (Tabelul 23.9). Inhibarea metabolismului oxidativ de către omeprazol (dar nu esomeprazol) este responsabilă pentru prelungirea clearance-ului benzodiazepinelor, fenitoinei și warfarinei.66 Lansoprazolul scade ușor concentrația teofilinei și poate scădea eficacitatea contraceptivelor orale. Pantoprazolul și rabeprazolul par să nu prezinte aceste interacțiuni. În plus, inhibarea profundă și de lungă durată a secreției de acid gastric de către IPP poate interfera cu biodisponibilitatea medicamentelor atunci când pH-ul gastric este un determinant important, cum ar fi antifungice azolice (de exemplu, ketoconazol), ampicilină, săruri de fier, digoxina și cianocobalamina (Tabelul 23.9).

Omeprazol. Omeprazolul, 5-metoxi-2-(((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (Losec), este o pulbere cristalină de culoare albă până la aproape albă, cu solubilitate foarte ușoară în apă. Omeprazolul este un compus amfoter (piridină N, pKa 4,06; benzimidazol NH, pKa 0,79) și în concordanță cu mecanismul de acțiune propus al benzimidazolilor substituiți, este acid labil. Prin urmare, produsul

omeprazol este formulat ca capsule cu eliberare întârziată care conţin granule acoperite enteric.

Biodisponibilitatea absolută a orneprazolului administrat oral este de 30% până la 40% legată de biotransformarea substanţială de primă trecere (Tabelul 23.8).66 Medicamentul are un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 1 oră. Cea mai mare parte (77%) a unei doze orale de omeprazol este excretată în urină sub formă de metaboliţi cu activitate antisecretorie nesemnificativă. Metaboliţii primari ai omeprazolului sunt 5-hidroxiomeprazolul (CYP2C19) şi omeprazolul sulfona (CYP3A4). Acţiunile antisecretorii ale omeprazolului persistă timp de 24 până la 72 de ore, mult după ce medicamentul a dispărut din plasmă, ceea ce este în concordanţă cu mecanismul de acţiune sugerat, care implică inhibarea ireversibilă a pompei de protoni.

Omeprazolul este aprobat pentru tratamentul arsurilor la stomac, BRGE, ulcerului duodenal, esofagitei erozive, ulcerului gastric şi stărilor patologice de hipersecreţie.

Forma de dozare: comprimate cu eliberare întârziată (20 mg) şi capsule (20 şi 40 mg)

Doze uzuale pentru adulţi:

Arsuri la stomac (OTC): 20 mg pe zi timp de 14 zile

BRGE fără leziuni esofagiene: 20 mg/zi timp de până la 4 săptămâni

BRGE cu esofagită erozivă: 20 mg/zi timp de 4 până la 8 săptămâni; un tratament suplimentar de 4 săptămâni poate fi benefic

Ulcer duodenal: 20 mg/zi timp de 4 sau mai multe săptămâni

Ulcer duodenal asociat cu H. pylori: triplă terapie cu omeprazol 20 mg plus claritromicină 500 mg plus amoxicilină 1000 mg, fiecare de două ori pe zi timp de 10 zile. Dacă este prezent un ulcer la iniţierea terapiei, continuaţi omeprazolul 20 mg pentru încă 14 zile.

Esofagită erozivă: 20 mg pe zi timp de 4 până la 8 săptămâni; nu mai mult de 12 luni

Ulcer gastric: 40 mg o dată pe zi timp de 4 până la 8 săptămâni

Condiţii patologice de hipersecreţie: 60 mg pe zi, atât timp cât este indicat; au fost administrate doze de până la 120 mg de 3 ori pe zi.

Esomeprazol magneziu. Esomeprazolul de magneziu, 5-bis(5-rnetoxi-2-[(S)-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1 H-benzimidazol-l-il) magneziu trihidrat (Nexium), este S-enantiomerul omeprazolului. IPP benzimidazol conţin un atom de sulf

chiral care formează o pereche enantiomerică care este stabilă şi insolubilă în condiţii standard. Izomerul 5 al omeprazolului are o activitate PPI puţin mai mare, iar clearance-ul său intrinsec este de aproximativ trei ori mai mic decât cel al R-omeprazolului (15 vs. 43 ^L/min). Clearance-ul mai mic al S-omeprazolului este legat de clearance-ul metabolic mai lent de către izoenzima CYP2C19.66,76.

Forme de dozare: capsule cu eliberare întârziată (20 sau 40 mg), pulbere pentru suspensie (10, 20 şi 40 mg) şi pulbere pentru injectare (20 şi 40 mg)

Doze uzuale pentru adulţi:

Boala de reflux gastroesofagian simptomatică: 20 mg pe zi, de obicei, timp de 4 săptămâni

Esofagită erozivă: 20 sau 40 mg pe zi, de obicei, timp de 4 până la 8 săptămâni

Eradicarea H. pylori asociată ulcerului duodenal: triplă terapie cu esomeprazol (40 mg o dată pe zi), amoxicilină (1000 mg de două ori pe zi) şi claritromicină (500 mg de două ori pe zi), fiecare timp de 10 zile

Reducerea riscului de ulcer gastric asociat cu AINS: 20 sau 40 mg pe zi timp de până la 6 luni

Condiţii patologice de hipersecreţie, inclusiv sindromul Zollinger-Ellison: 40 mg de două ori pe zi, dar au fost utilizate doze de până la 240 mg pe zi

Lansoprazol. Lansoprazolul, 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoretoxi)-2-piridil]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol (Prevacid), este o pulbere cristalină inodoră de culoare albă până la alb maroniu, care este practic insolubilă în apă. Lansoprazolul este o bază slabă (piridină N, pKa 3,83) şi un acid slab (benzimidazol NH, pK 0,62). Ca şi alţi IPP, lansoprazolul este în esenţă un promedicament care, în biofaza acidă a celulei parietale, formează un metabolit activ care interacţionează ireversibil cu ATPaza ţintă a pompei. Lansoprazolul trebuie să fie formulat ca granule încapsulate acoperite enteric pentru administrare orală pentru a proteja medicamentul de mediul acid al stomacului.

În stare de jeun, aproximativ 80% dintr-o doză de lansoprazol (faţă de 50% omeprazol) ajunge în circulaţia sistemică, unde se leagă în proporţie de 97% de proteinele plasmatice (Tabelul 23.8).66 Medicamentul este metabolizat în ficat (metaboliţi sulfon şi hidroxi) şi excretat în bilă şi jumătate de oră în urină.

Forma de dozare: Comprimate cu eliberare întârziată şi cu dezintegrare orală (15 şi 30 mg), capsule cu eliberare întârziată (5 şi 30 mg), granule cu eliberare întârziată pentru suspensie orală (15 şi 30 mg) şi o pulbere pentru injectare (30 mg/flacon) Doza uzuală pentru adulţi:

BRGE: 15 mg o dată pe zi timp de până la 8 săptămâni

Esofagită erozivă: Inițial 30 mg o dată pe zi timp de până la 8 săptămâni. Pentru adulții care nu se vindecă în decurs de 8 săptămâni (5%-10%), se pot administra încă 8 săptămâni de tratament. Apoi, 15 mg o dată pe zi pentru a menține vindecarea esofagitei erozive.

Ulcer gastric: 30 mg o dată pe zi timp de până la 8 săptămâni

Gastric asociat cu AINS: 30 mg o dată pe zi timp de până la 8 săptămâni pentru a promova vindecarea 15 mg o dată pe zi timp de până la 12 săptămâni pentru a reduce riscul de ulcer indus de AINS. Studiile controlate nu s-au extins dincolo de durata indicată.

Ulcer duodenal: tratament de scurtă durată: 15 mg o dată pe zi timp de 4 săptămâni pentru tratament pe termen scurt și 15 mg o dată pe zi pentru a menține vindecarea ulcerului duodenal

Ulcer duodenal asociat cu H. pylori: terapie dublă cu lansoprazol (30 mg) și amoxicilină (1 g) ambele administrate de 3 ori/zi (la fiecare 8 ore) timp de 14 zile pentru pacienții intoleranți sau rezistenți la claritromicină

Ulcer duodenal asociat cu H. pylori: triplă terapie cu lansoprazol (30 mg) plus claritromicină (500 mg) și amoxicilină (1 g), toate luate de două ori pe zi (la fiecare 12 ore) timp de 10 sau 14 zile

Condiții hipersecretorii, inclusiv sindromul Zollinger-Ellison: De obicei, o doză inițială de 60 mg o dată pe zi; au fost administrate doze de până la 90 mg de două ori pe zi

Pantoprazol de sodiu. Pantoprazolul de sodiu, racemic- 5-(difluormetoxi)-2-[[3,4-dimetoxi-2-piridinil) metil]sulfinil]-1H-benzimidazol sesquihidrat de sodiu este o pulbere cristalină de culoare albă până la aproape albă care este liber solubilă în apă, foarte puțin solubilă în tampon fosfat și practic în fosfat 7. n-hexan. Benzimidazolul acestui medicament are un azot slab bazic (piridină N, pKa 3,83) și un proton benzimidazol (pKa 0,11), facilitând formularea ca sare de sodiu. Stabilitatea compusului în soluție apoasă este dependentă de pH; viteza de degradare crește odată cu scăderea pH-ului. La temperatura ambiantă, timpul de înjumătățire prin degradare este de aproximativ 2,8 ore la pH 5,0 și de aproximativ 220 de ore la pH 7,8.

Absorbția pantoprazolului este rapidă (Cmax de 2,5 g/ml, Tmax 2,5 ore) după doze orale unice sau multiple de 40 mg. Pantoprazolul este bine absorbit (77% biodisponibilitate). Administrarea cu alimente poate întârzia absorbția acestuia, dar nu modifică biodisponibilitatea pantoprazolului. Pantoprazolul este distribuit în principal în lichidul extracelular. Legarea pantoprazolului de proteinele serice este de aproximativ 98%, în principal de albumină. Pantoprazolul este metabolizat pe scară largă în ficat prin sistemul CYP, incluzând O-demetilarea (CYP2C19), cu sulfatare ulterioară. Alte căi metabolice includ oxidarea sulfului de către CYP3A4 (Tabelul 23.8).66 Nu există dovezi că vreunul dintre metaboliții pantoprazolului are activitate farmacologică semnificativă. Aproximativ 71% dintr-o doză

CH

F3CH2CO

Pantoprazol de sodiu

Pantoprazolul este excretat prin urină, cu 18% excretat în fecale prin excreţie biliară.

Forme de dozare: comprimate cu eliberare întârziată (20 şi 40 mg), suspensie orală cu eliberare întârziată (40 mg) şi o pulbere pentru injectare (40 mg)

Doza uzuală pentru adulţi:

Esofagită erozivă (întreţinere): De obicei, 40 mg o dată pe zi timp de până la 8 săptămâni. Pentru acei pacienţi care nu s-au vindecat după 8 săptămâni de tratament, poate fi luată în considerare o cură suplimentară de 8 săptămâni cu pantoprazol. Doza de întreţinere este de 40 mg pe zi.

Condiţii patologice de hipersecreţie, inclusiv sindromul Zollinger-Ellison: doza iniţială uzuală este de 40 mg de două ori pe zi. Ajustaţi regimurile de dozare la nevoile individuale ale pacientului şi continuaţi atât timp cât este indicat clinic. Au fost administrate doze de până la 240 mg pe zi.

Rabeprazol sodic. Rabeprazolul de sodiu, 2[[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1 H-benzimidazol sare de sodiu (Aciphex), este un solid alb până la uşor gălbui. Este foarte solubil în apă şi metanol, liber solubil în etanol, cloroform şi acetat de etil şi insolubil în eter şi hexan. Rabeprazolul este o bază slabă (piridină N, pKa 4,53) şi un acid slab (benzimidazol NH, pKa 0,62), facilitând formarea sării de sodiu.

Rabeprazolul de sodiu este formulat sub formă de comprimate acoperite enteric, cu eliberare întârziată, pentru a permite medicamentului să treacă prin stomac relativ intacte. După administrarea orală a 20 mg concentraţii plasmatice maxime (Cmax) apar pe un interval de 2 până la 5 ore (Tmax). Biodisponibilitatea absolută pentru un comprimat oral de 20 mg de rabeprazol (faţă de administrarea IV) este de aproximativ 52% (Tabelul 23.8).66 Timpul de înjumătăţire plasmatică al rabeprazolului variază de la 1 la 2 ore. Efectele alimentelor asupra absorbţiei rabeprazolului nu au fost evaluate. Rabeprazolul se leagă în proporţie de 96% de proteinele plasmatice umane. Rabeprazolul este metabolizat pe scară largă în ficat. Tioeterul şi sulfona sunt metaboliţii primari măsuraţi în plasma umană care rezultă din oxidarea CYP3A. În plus, desmetil rabeprazolul se formează prin acţiunea CYP2C19. Aproximativ 90% din medicament este eliminat prin urină, în primul rând sub formă de acid tioeter carboxilic şi metaboliţii săi glucuronid şi acid mercapturic. Restul dozei se recuperează în fecale. Niciun rabeprazol nemodificat nu este excretat prin urină sau fecale (Tabelul 23.8).66

Forma de dozare: Comprimate cu eliberare întârziată (20 mg) Doză uzuală pentru adulţi:

Ulcer duodenal (vindecare): De obicei, 20 mg o dată pe zi după masa de dimineaţă pentru o perioadă de până la 4 săptămâni

BRGE eroziv sau ulcerativ: 20 mg o dată pe zi timp de 4 săptămâni. Dacă simptomele nu se rezolvă complet după 4 săptămâni, poate fi luată în considerare un curs suplimentar de tratament.

Eradicarea H. pylori: triplă terapie cu rabeprazol (20 mg), amoxicilină (1 g) şi claritromicină (500 mg)

Tratamentul stărilor patologice de hipersecreţie: De obicei, 60 mg o dată pe zi, dar dozele trebuie ajustate la nevoile individuale ale pacientului şi trebuie continuate atât timp cât este indicat clinic. Unii pacienţi pot necesita doze divizate. Au fost administrate doze de până la 100 mg pe zi şi 60 mg de două ori pe zi.

COMPLEXARE CHIMICA

Esterii sulfaţi şi derivaţii sulfonaţi ai polizaharidelor şi ligninei formează complexe chimice cu enzima pepsină. Aceste complexe nu au activitate proteolitică. Deoarece polisulfaţii şi polisulfonaţii sunt absorbiţi slab din tractul gastro-intestinal, complexarea chimică specifică pare să fie un mecanism de dorit de inhibare a pepsinei.77 Din păcate, aceşti polimeri sunt, de asemenea, anticoagulante puternice.

Proprietăţile complexării chimice şi acţiunii anticoagulante sunt separabile prin variaţia structurală. Într-o comparaţie a zaharidelor sulfatate selectate cu un număr tot mai mare de unităţi de monozaharide, de la dizaharide la polizaharide derivate din amidon de dimensiuni moleculare diferite, trei concluzii sunt susţinute de date: (a) activitatea anticoagulantă a zaharidei sulfatate este legată pozitiv de dimensiunea moleculară; (b) activitatea anticoagulantă este absentă în dizaharide; şi (c) inhibarea activităţii pepsinei şi protecţia împotriva ulceraţiei induse experimental depind de gradul de sulfatare şi nu de dimensiunea moleculară.77 Zaharoza dizaharidă uşor disponibilă a fost utilizată pentru a dezvolta un agent antiulcer util, sucralfatul.

Sucralfat. Sucralfatul, 3,4,5,6-tetra-(polihidroxialumin)-aD-glucopiranozil sulfat-2,3,4,5-tetra-(polihidroxialuminiu)-jB-D-fructofuranozid sulfat (Carafat), este complexul de hidroxid de aluminiu al esterului complexului de octasulfat. Este practic insolubil în apă şi solubil în acizi şi baze puternice. Are o valoare pKa între 0,43 şi 1,19.

RO

Sucralfat R = SO3[AI2(OH)5]

Sucralfatul este absorbit minim din tractul gastrointestinal prin proiectare şi, astfel, îşi exercită efectul antiulcerist prin acţiune locală mai degrabă decât sistemică. Are o capacitate neglijabilă de neutralizare a acidului sau de tamponare în doze terapeutice. Deşi mecanismul său de acţiune nu a fost stabilit, studiile sugerează că sucralfatul se leagă preferenţial de locul ulcerului pentru a forma o barieră protectoare care împiedică expunerea leziunii la acid şi pepsină. În plus, absoarbe pepsina şi sărurile biliare. Oricare ar fi moduri de acţiune foarte dezirabile.

Administrarea simultană de sucralfat poate reduce biodisponibilitatea anumitor agenţi (de exemplu, tetraciclină, fenitoină, digoxină sau cimetidină).78 În plus, se recomandă restabilirea biodisponibilităţii prin separarea administrării acestor agenţi de cea a sucralfatului cu 2 ore. Probabil, sucralfatul leagă aceşti agenţi în tractul gastro-intestinal.78 Cea mai frecvent raportată reacţie adversă la sucralfat este constipaţia (2,2%). Antiacidele pot fi prescrise după cum este necesar, dar nu trebuie administrate cu 0,5 ore înainte sau după sucralfat.

Forme de dozare: Tablete (lg) şi suspensie (1 g/10 ml) Doza uzuală pentru adulţi: 1 g (10 ml sau 2 linguriţe de suspensie orală) de 4 ori pe zi, pe stomacul gol. Oral, 1 g de 4 ori pe zi pe stomacul gol. Tratamentul trebuie continuat timp de 4 până la 8 săptămâni.

PROSTAGLANDINE

Prostaglandinele sunt acizi graşi nesaturaţi endogeni cu 20 de atomi de carbon derivaţi biosintetic din acidul arahidonic. Aceste substanţe bioactive şi derivaţii lor sintetici au reprezentat un interes considerabil de cercetare şi dezvoltare ca potenţiali agenţi terapeutici datorită acţiunilor lor fiziologice şi farmacologice extinse asupra sistemului cardiovascular, muşchilor netezi gastrointestinali, sistemului reproducător, sistemului nervos, trombocitelor, rinichilor, ochiului etc. Prostaglandinele din seriile E, F şi I se găsesc în concentraţii semnificative în tractul gastrointestinal. Acţiunile gastrointestinale ale prostaglandinelor includ inhibarea secreţiei bazale şi stimulate de acid gastric şi pepsină, în plus faţă de prevenirea ulcerogenului sau a leziunilor mucoase grosiere induse de iritant ale stomacului şi intestinului (denumită citoprotecţie). Prostaglandinele pot stimula atât (PGF) cât şi inhiba (PGE şi PGI) contractilitatea muşchiului neted intestinal şi acumularea de lichid şi electroliţi în lumenul intestinal (PGE). Aplicarea terapeutică a prostaglandinelor naturale în tratamentul tulburărilor gastrointestinale este împiedicată de lipsa selectivităţii farmacologice a acestora, cuplată cu un profil de biodispoziţie mai puţin decât optim.

Misoprostol. Misoprostolul, (±)-metil II rv, 16-dihidroxi-16-metil-9-oxoprost-13E-en-1-oat, este un derivat semisintetic al PGE1 care derivă o anumită selectivitate farmacologică, precum şi o biostabilitate îmbunătăţită din substituţiile sale 16-hidroxi, 16-metil. Un amestec de diastereomeri ai misoprostolului este prezent în produsul comercial, dar cea mai mare parte a activităţii este asociată cu izomerul 11r, 16S-79. Misoprostolul prezintă atât efecte antisecretoare, cât şi citoprotectoare caracteristice prostaglandinelor naturale şi are o biodispoziţie acceptabilă terapeutic.

profil de poziţie. Deşi se crede că efectele antisecretorii ale misoprostolului sunt legate de acţiunile sale agoniste la nivelul receptorilor de prostaglandine ale celulelor parietale, se propune ca acţiunile sale citoprotectoare să fie legate de creşterea mucusului gastrointestinal şi a secreţiei de bicarbonat, de creşterea fluxului sanguin al mucoasei şi/sau de prevenirea difuziei înapoi a acidului în mucoasa gastrică.80

Misoprostolul este absorbit rapid după administrarea orală şi suferă o deesterificare rapidă la acidul liber activ farmacologic, cu un timp de înjumătăţire terminal de 20 până la 40 de minute. Misoprostolul este utilizat în mod obişnuit pentru a preveni ulcerele gastrice induse de AINS la pacienţii cu risc crescut de complicaţii ale unui ulcer gastric, cum ar fi pacienţii vârstnici şi pacienţii cu antecedente de ulcer. Misoprostolul a fost, de asemenea, utilizat în tratarea ulcerelor duodenale care nu răspund la antagoniştii H2 ai histaminei; medicamentul nu previne ulcerul duodenal, totuşi, la pacienţii care iau AINS. Misoprostolul poate provoca avort spontan, adesea asociat cu sângerări potenţial periculoase.

Forma de dozare: comprimate de 100 şi 200 g Doza uzuală pentru adulţi: Orală, 200 mg de 4 ori pe zi cu alimente

O HISTAMINĂ H3- ŞI H4-RECEPTORI LIGANDI

După cum sa discutat mai devreme, receptorii H3 sunt receptori presinaptici care reglează eliberarea de histamină (autoreceptori) şi alţi neurotransmiţători (heteroreceptori). neuronii peptidergici. Nervii histaminergici sunt localizaţi în hipocamp şi se proiectează în multe regiuni ale creierului unde reglează somnul, vigilenţa, comportamentul de hrănire şi memoria. Astfel, antagoniştii receptorilor H3 au un potenţial rol terapeutic în tulburările de învăţare şi memorie, tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenţie, obezitate şi chiar epilepsie. Mai mult, studiile privind reglarea proceselor inflamatorii, a gastroprotecţiei şi a funcţiei cardiovasculare sugerează mai multe posibilităţi terapeutice pentru agoniştii H3 ai histaminei cu acţiune periferică.10 Până în prezent, niciun liganzi ai receptorilor H3 de histamină nu au fost aprobaţi pentru comercializare în Statele Unite.

Agoniştii H3 potenţi (Fig. 23.17) sunt obţinuţi prin modificări simple ale moleculei de histamină.81,82 Imidazolul

Capitolul 23 # Histamina şi agenţi antihistaminici 773 inelul este o caracteristică structurală comună la aproape toţi agoniştii H3. Metilarea lanţului lateral aminoetil al histaminei favorizează activitatea H3. Introducerea uneia sau două grupări metil pentru a da „-metilhistamină şi a,“-dimetilhistamină produce agonişti H3 puternici care prezintă o selectivitate redusă între receptorii histaminei. Potenţa crescută a «-metil-histaminei este atribuită aproape complet enantiomerului său R (raport H3/H1 = 17). Utilizarea clinică a R-«-metilhistaminei este compromisă de catabolismul rapid de către histamin-A-metiltransferaza. Derivaţii de azometină ai R-«-metil-histaminei au fost dezvoltaţi şi au demonstrat că posedă proprietăţi antiinflamatorii şi antinociceptive. Alţi agonişti H3 includ derivatul izotiouree, imetit, un agonist complet foarte selectiv, care este mai puternic decât R-«-metil-histamină. Un al treilea tip de agonist H3 este immepip, care poate fi considerat un analog histaminei cu o catenă laterală alungită şi ciclizată. Immepip este atât un agonist H3 foarte selectiv, cât şi puternic.81,82

Au fost descrişi un număr mare de antagonişti H3.83 În general, structurile antagoniste se conformează reprezentării generale prezentate în Figura 23.18. Componenta heterociclică a

acestei structuri generale este cel mai frecvent un imidazol 4-monosubstituit sau un echivalent bioizosteric. Lanţurile A şi B pot fi de diferite structuri şi lungimi şi există, de asemenea, o mare latitudine în cerinţele structurale pentru grupul polar. Structurile fenil halogenate, cicloalchil şi heteroaril sunt de obicei găsite pentru fragmentul lipofil.

Tioperamida (Fig. 23.18) a fost primul antagonist puternic H3 care a fost descris. Acest agent îmbunătăţeşte modelele de excitare şi/sau vigilenţi într-o manieră dependentă de doză la animale, sugerând o posibilă utilizare a antagoniştilor H3 care acţionează pe SNC în tratarea tulburărilor de somn caracterizate de somn excesiv în timpul zilei, cum ar fi narcolepsia.83 Alte structuri H3 sunt prezentate în Figura 23.18, inclusiv produsul natural verongamină, izolat dintr-un burete.

După cum sa discutat mai devreme, receptorul H4 pare să fie implicat în diferenţierea celulelor hematopoietice (mieloblaste şi promielocite) şi să moduleze funcţia imună prin modularea nivelului de calciu eozinofil şi chemotaxie. Câţiva agonişti H3 (R-«-metilhistamină, imetit) şi antagonişti (tioperamidă) sunt, de asemenea, liganzi pentru receptorii H4.84 Pe baza rolului său fiziologic în procesele imunitare şi inflamatorii, antagoniştii H4 pot avea utilitate în diverse autoimune (artrite reumatoide, artrite alergice, diferiţi) şi alergice. rinită etc.).10 Până în prezent, nu au fost aprobaţi pentru comercializare în Statele Unite liganzii receptorilor H4 de histamină.

Descrieţi pe scurt modul în care diferitele subtipuri de receptori de histamină sunt similare structural şi funcţional. În ce fel sunt diferite subtipurile receptorilor de histamină?

Care sunt căile metabolice primare ale inactivării histaminei?

Clasaţi (de la cel mai mare la cel mai mic) difehidramină, clorfeniramină şi cetirizină în raport cu potenţialul lor relativ de sedare şi activitatea antimuscarinică.

Arătaţi mecanismul prin care omeprazolul este transformat în forma sa farmacologic activă în prezenţa acidului.

Care sunt enzimele primare implicate în metabolismul majorităţii IPP şi ce reacţii catalizează acestea? Care este semnificaţia terapeutică a metabolismului IPP?

REFERINŢE

Babe, KSJ şi Serfin, WE: Histamina, bradikinină şi antagoniştii lor. În Hardman, JG, Limbird, LE, Mollinoff, PB şi colab. (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. a 9-a. New York, McGraw-Hill, 1995, p. 581-600.

Saxena, AK, şi Saxena, M.: Prog. Drug Res. 39:35, 1992.

Durant, GI, Ganellin, CR şi Parsons, ME: J. Med. Chim. 18: 905-909, 1975.

Cooper, DG, Young, RC, Durant, GH, et al.: În Emmett, JC, (ed.). Chimie medicinală cuprinzătoare. Proiectarea raţională, studiul mecanicist şi aplicarea terapeutică a compuşilor chimici, vol. 3. Membrane şi receptori. Oxford: Permagon Press, 1990, pp. 343-421.

Casy, AF: Factorul steric în chimia medicinală. Sonde disimetrice ale receptorilor farmacologici. New York, Plenum Press,

Cap. 11.

Falus, A.: Histamina şi inflamaţia. Austin, TX: RG Landes,

Cap. 1.1, p. 2.

Watanabe, T., Yamatodani, A., Maeyama K., et al.: Trends Pharmacol. Sci. 1009. 11:363-367.

Marone, G., Genovese, A., Granata F., şi colab.: Clin. Exp. Alergie. 32:1682-1689, 2002.

Oliver, JM, Kepley, CI, Ortega, E., şi colab.: Immunopharm. 48: 269-281, 2000.

Simons, FER: N. Engl. J. Med. 351:2203-2217, 2004.

Leurs, R., Church, MK, şi Taglialatela, M.: Clin. Exp. Alergie. 32:489-498, 2002.

Bakker, RA, Timmerman, H. şi Leurs, R.: Receptorii histaminei: liganzi specifici, biochimia receptorilor şi transducţia semnalului. În Simons, FER, (ed.). Histamina şi antihistaminice H1 în bolile alergice, ed. a 2-a. New York, Marcel Dekker, 2002, p. 27-64.

Leurs, R., Smit, MJ şi Timmerman, H.: Pharmacol. Acolo. 66:413-463, 1995.

Hall, IP: Eur. Respir. J. 15:449-451, 2000.

Church, MK, Shute, JK şi Jensen, HM: Mediatori derivaţi de mastocite. În Adkinson, NF, Yunginer, JW, Busse, WW, şi colab. (eds.). Alergia lui Middleton: Principii şi practică, ed. a 6-a. Philadelphia, Mosby, 2003, p. 189-212.

Goetzl, EJ: Mediatori lipidici ai hipersensibilităţii şi inflamaţiei. În Adkinson, NF, Yunginer, JW, Busse, WW, şi colab. (eds.). Alergia lui Middleton: Principii şi practică, ed. a 6-a. Philadelphia, Mosby, 2003, p. 213-230.

Leurs, R., Bakker, RA, Timmerman, H., et al.: Nature Rev. Drug Discov. 4:107-120, 2005.

Leurs, R., Timmerman, H. şi Watanabe, T.: Trends Phamacol. Sci. 22:337-339, 2001.

Akdis, CA şi Blaser, K.: J. Allergy Clin. Imunol. 112:15-22,

2003.

Maslinski, C. şi Fogel, WA: Catabolismul histaminei. În Uvnas, B. (ed.). Histamina şi antagonişti ai histaminei, Manual de farmacologie experimentală, voi. 97. New York, Springer-Verlag, 1991, Cap. 5.

Schayer, RC, şi Cooper, JAD: J. Appl. Physiol. 9:481-483, 1956.

Fourneau, B. şi Bovet, D.: Arh. Int. Pharmacodyn. 46:178-191, 1993.

Witiak, DT: Agenţi antialergici. În Burger, A. (ed.). Chimie medicinală, ed. a III-a. New York, Wiley lnterscience, 1970, p. 1643.

Casy, AF: Chimia antagoniştilor de histamină anti-H1. În Rocha e Silva, M. (ed.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 18/2. New York, Springer-Verlag, 1978, p. 175.

Paton, DM: Receptori pentru histamină. În Schachter, M. (ed.). Histamina si antihistaminice. New York, Pergamon Press, 1973, p. 3.

Rocha e Silva, M. şi Antonio, A.: Biotest of antihistaminic action. În Rocha e Silva, M. (ed.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 18/2. New York, Springer-Verlag, 1978, p. 381.

Biel, JH şi Martin, YC: Sinteza organică ca sursă de noi medicamente. În Gould, RF (ed.). Drug Discovery, Seria Progrese în Chimie nr. 108. Washington, DC, American Chemical Society, 1971, p. 81.

Ahlquist, RP: Am. J. Physiol. 153:586, 1948.

Lin, TM, şi colab.: Ann. NY Acad. Sci. 99:30, 1962.

Ash, ASF şi Schild, HO: Br. J. Pharmacol. Chemother. 27:427, 1966.

Black, JW, şi colab.: Nature 236:385, 1972.

Metzler, DE şi Ikawa Mand Sneil, EEJ: Am. Chim. Soc. 76: 648, 1954.

Taglialatela, M., Timmerman, H. şi Annunziato, L.: Trends Pharmacol. Sci. 21:52-56, 2000.

Woosley, RL: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 36:233-252, 1996.

Casy, AF şi colab.: Chirality. 4:356-366, 1992.

Ednoether, A. şi Weber, HP: Helv. Chim. Acta. 59:2462-2468, 1976.

Ganellin, CR şi Parsons, ME: Bristol, Marea Britanie, Wright, 1982.

Shafi'ee, A. şi Hite, G.: J. Med Chem. 12:266-270, 1969.

Hanna, PE, şi Ahmed, AE: J. Med. Chim. 16:963-968, 1973.

van den Brink, FG, şi Lien, B. 3.: Antagonism competitiv şi necompetitiv. În Rocha e Silva, M. (ed.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 18/2. New York, Springer-Verlag, 1978, p. 333.

Nauta, WT şi Rekker, RF: Relaţii structură-activitate ale antagoniştilor Hi-receptor. În Rocha e Silva, M. (ed.). Manual de farmacologie experimentală, voi. 18/2. New York, Springer-Verlag,

1978.

Chishty, M., şi colab.: J. Drug Target. 9:223-228, 2001.

Chen, C., Hanson, E., Watson, JW, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 31:312-318, 2003.

Tashiro, M., Mochizuki, H., Iwabuchi, K., et al.: Life Sci. 72: 409-414, 2002.

Garteiz, DA, Hook, RH, Walker, BJ şi colab.: Arzneim-Forsch. 32:1185-1190, 1982.

Nobles, WL şi Blanton, CD: 3. Pharm. Sci. 53:115, 1964.

Toldy, L., şi colab.: Acta Chim. Acad. Sci. Spânzurat. 19: 273, 1959.

Gupta, S., Banfield, C., Kantesaria, B., şi colab.: Clin. Acolo. 23:451-466, 2001.

Yumibe, N., Huie, K., Chen, KJ, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 51:165-172, 1996.

Curran, MP, Scott, LJ şi Perry, CM: Droguri. 64: 523-561,

2004.

Gillard, M., Van Der Perren, C., Moguilevsky, N., şi colab.: Mol. Pharmacol. 61:391-399, 2002.

Holgate, ST: Cromonii: cromolyn sodium şi nedocromil sodium. În Adkinson, NF, Yunginer, JW, Busse, WW, şi colab. (eds.). Alergia lui Middleton: Principii şi practică, ed. a 6-a. Philadelphia, Mosby, 2003, p. 915-927.

Douglas, WW: Histamina şi 5-hidroxitriptamina (serotonină) şi antagoniştii lor. În Gilman, AG, Goodman, LS, Rail, TW, şi colab. (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, a 7-a ed. New York, Macmillan, 1985, p. 605.

Cook, EB, Stahl, JL, Barney NP, et al.: Med. Chim. Rev. 1:333-347, 2004.

Caldwell, DR, Verin, P., Hartwich-Young, R., şi colab.: Am. J. Oftalmol. 113:632-637, 1992.

Tanaka, M.: Drugs Today 28:29-31, 1992.

McTavish, D. şi Sorkin, EM: Drugs 38:778-800, 1989.

Martin, U. şi Romer, D.: Arzneimittelforschung 28:770-782, 1978.

Feldman, M. şi Burton, ME: N. Engl. J. Med. 323:1672-1680, 1990.

Feldman, M. şi Burton, ME: N. Engl. J. Med. 323:1749-1755, 1990.

Roberts, S. şi McDonald, IM: Inhibitori ai secreţiei de acid gasatric. În Abraham, DJ, (ed.). Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, vol. 4. Autocoids, Diagnostics and Drugs from New Biology, ed. a 6-a. Hoboken, NJ, Wiley-Interscience, 2003, pp. 85-127.

Sachs, G.: Farmacoterapia. 23:S68-S73, 2003.

Sol, AH: N. Engl. J. Med. 322:909-916, 1990.

Ganellin, CR: Descoperirea cimetidinei. În Roberts, SM, Preţ,

BJ, (eds.). Chimie medicinală, Rolul chimiei organice în cercetarea medicamentelor. Londra, Academic Press, 1985, p. 93-118.

Somogyi, A. şi Muirhead, M.: Clin. Phrmacokinet. 12:321-366, 1987.

Fapte şi comparaţii 4.0, Wolters Kluwer Health, Amsterdam, Ţările de Jos, 2009.

Brandstrom, A., Lindberg, P. şi Junggren, U.: Scand. J. Gastroenterol. 20 (Suppl. 108): 15-22, 1985.

Lindberg, P., Brandstrom, A., Wallmark, B., şi colab.: Med. Res. Apoc. 10:1-54, 1990.

Munson, K., Garcia, R. şi Sachs, G.: Biochemistry 44:5267-5284,

2005.

Shin, JM şi Sachs, G.: Biochem. Pharmacol. 68:2117-2127, 2004.

Shin, JM, Choo, YM şi Sachs, GJ: Am. Chim. Soc. 126:7800-7811, 2004.

Shin, JM şi Sachs, G.: Gastroenterology 123:1588-1597, 2002.

Sachs, G., Shin, JM şi Howden, CW: Aliment. Pharmacol. Acolo. 23 (Supliment 2): 2-8, 2006.

Yacyshyn, BR şi Thomson, ABR: Digestie. 66:67-78, 2002.

Andersson, T.: Clin. Farmacokineta. 31:9-28, 1996.

Andersson, T.: Clin. Farmacokineta. 43:279-285, 2004.

Nagashima, R. şi Yoshida, N.: Arzneim.-Forsch. 29:1668-1676,

1979.

Marks, IN: J. Clin. Gastroenterol. 9 (Suppl 1): 18-22, 1987.

Won-Kin, S., Kachur, JF şi Gaginella, TS: Prostaglandins 46:221-231, 1993.

Monk, JP şi Clissold, SP: Drugs 33:1-30, 1987.

Leurs, R. şi Timmerman, H.: Prog. Drug Res. 39:127, 1992.

Phillips, JG, Au, SM, Yates, SL şi colab.: Annu. Rep. Med. Chim. 33:31-40, 1998.

Stark, H., Ligneau, X., Arrang, JM, şi colab.: Bioorg. Med. Chim. Lett. 8:2011-2016, 1998.

Lim, HD, van Rijn, RM, Ling, P., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 314:1310-1321, 2005.

Analgezice

CAROLYN J. FRIEL ŞI MATTHIAS C. LU

Termenii analgezice şi medicamente analgetice sunt adesea folosiţi în mod interschimbabil pentru a descrie un grup divers de medicamente pentru durere, cum ar fi opioide, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) şi triptani, fiecare cu mecanisme de acţiune foarte diferite pentru ameliorarea durerilor dintr-o gamă largă de cauze.

Analgezicele pot fi clasificate în linii mari, în funcţie de utilizarea lor terapeutică, în mai multe clase de medicamente: (a) opioidele (sau analgezicele narcotice), care joacă un rol major în ameliorarea durerii acute şi în gestionarea durerii cronice moderate până la severe; (b) AINS şi acetaminofen, care sunt cele mai utilizate medicamente analgezice pentru ameliorarea durerii uşoare până la moderate şi pentru reducerea febrei; (c) triptanii (medicamentele antimigrenoase), care sunt special concepute şi ţintite pentru tratamentul acut şi abortiv al migrenei şi al durerilor de cap în grup; şi (d) o nouă clasă emergentă de analgezice cunoscute sub numele de adjuvanţi analgezici care includ antidepresive triciclice cum ar fi amitriptilina, anticonvulsivante precum gabapentin şi pregabalin şi analgezice topice, cum ar fi plasturi de lidocaină, care pot fi utilizate pentru a trata durerile neuropatice.

În acest capitol sunt acoperite doar primele trei clase de medicamente pentru durere. Obiectivele principale ale acestui capitol se vor concentra pe mecanismul lor de acţiune, relaţiile structură-activitate (SAR), proprietăţile farmacocinetice şi aplicaţiile lor clinice pentru managementul durerii. Cititorii ar trebui să consulte alte capitole despre anticonvulsivante, antidepresive şi anestezice locale pentru o discuţie detaliată despre

medicamentele utilizate pentru tratarea durerilor neuropatice şi a altor dureri incidente asociate cu tăieturi minore, arsuri şi muşcături de insecte.

Opainã şi managementul durerii

Durerea, una dintre cele mai frecvente plângeri pentru care pacienţii solicită asistenţă medicală, este, de asemenea, cel mai greu de gestionat, în ciuda disponibilităţii multor medicamente analgezice, precum şi a altor opţiuni de tratament nonfarmacologic. Managementul durerii, în special utilizarea opioidelor la pacienţii cu dureri cronice, este una dintre cele mai supărătoare probleme de sănătate publică pentru pacienţi, medici şi alţi furnizori de asistenţă medicală.1,2 Încă din anii 1970, National Institutes of Health a format un comitet, la cererea preşedintelui, pentru a investiga terapiile pentru boli rare, dar accentul iniţial a fost pe managementul durerii. Comitetul a constatat că problema asociată cu utilizarea analgezicelor opioide a fost lipsa de pregătire a medicilor în gestionarea durerii şi dezinformarea în rândul furnizorilor de asistenţă medicală din cauza fricii de dependenţă psihologică (denumită în mod obişnuit dependenţă), acţiuni disciplinare sau efecte adverse, cum ar fi toleranţa şi dependenţa fizică a medicamentelor pentru durere. motivul posibil al eşecului tratamentului este faptul că percepţia durerii poate varia, de asemenea, între indivizi, în special în funcţie de originile rasiale şi etnice.6

Originea durerii

Durerea diferă în cauzele, simptomele şi mecanismele neurobiologice de bază şi a fost clasificată în trei tipuri majore: fiziologică (nociceptivă), inflamatorie şi neuropatică.7,8 Durerea fiziologică este cea mai frecventă şi este adesea cauzată de o leziune a organelor sau ţesuturilor corpului. Mai mult, este clasificată, în funcţie de sursa durerii, în dureri cutanate (cutanate şi ţesuturi de suprafaţă), dureri somatice (ligamente, tendoane, oase, vase de sânge) şi dureri viscerale (organele corpului şi cavităţile interne). Durerea inflamatorie provine dintr-o infecţie sau inflamaţie ca urmare a leziunilor iniţiale ale ţesutului sau organului. Durerea neuropatică este o durere cronică foarte complexă, rezultată din leziuni ale sistemului nervos.9 Durerea neuropatică poate avea originea din amputarea membrelor, intervenţii chirurgicale ale coloanei vertebrale, infecţii virale precum zona zoster sau agravarea stărilor de boală asociate cu diabetul zaharat, sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) sau scleroza multiplă. Intervenţiile farmacologice sunt foarte complexe şi necesită adesea utilizarea altor adjuvanţi analgezici care nu sunt trataţi în acest capitol. Cititorii ar trebui să consulte o recenzie recentă pentru un ghid practic al managementului clinic actual al durerii neuropatice.10

Durerea acută şi cronică

Durerea poate fi acută sau cronică.11 Durerea acută este adesea severă, dar de obicei durează doar până la îndepărtarea sursei care a declanşat durerea. Durerea acută include durerea nociceptivă, somatică sau viscerală, durerea postoperatorie şi posttraumatică, durerea de arsuri, durerea acută în timpul naşterii, cefaleea acută etc. Durerile acute şi postoperatorii sunt cel mai adesea tratate cu analgezice opioide.

Durerea cronică, pe de altă parte, este definită ca o durere care durează mai mult de 6 luni, care persistă chiar şi atunci când cauza iniţială a fost rezolvată printr-o intervenţie medicală adecvată. Durerea cronică poate fi împărţită în continuare în durere cronică malignă (de exemplu, cancer, virusul imunodeficienţei umane [HIV]/SIDA, scleroză laterală amiotrofică, scleroză multiplă, insuficienţă de organ în stadiu terminal) şi durere cronică nemalignă (de exemplu, durere lombară, degenerativă cronică).

artrita, osteoartrita (OA), artrita reumatoida (RA), migrena si cefalee cronica si durerea legata. Terapia durerii la pacienţii cu durere cronică oferă doar ameliorarea tranzitorie a durerii, dar nu rezolvă procesul patologic de bază.7 Durerea cronică este adesea asociată cu componente comportamentale şi psihologice care fac managementul eficient al durerii destul de subiectiv şi dificil de rezolvat.10,12,13 Durerea cronică este, de asemenea, principala cauză a dizabilităţii în rândul vârstnicilor; prevalenţa durerii poate fi de până la 80%.3 Progrese semnificative în înţelegerea fiziopatologiei şi neurobiologiei durerii au avut loc în ultimii 10 ani.5,13-17 Cu toate acestea, o discuţie completă a mecanismelor complexe de semnalizare a durerii şi a etiologiei durerii depăşeşte sfera acestui capitol.

Abordări ale managementului durerii

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS), prin Programul său de acces la medicamente controlate, a reunit un grup internaţional multidisciplinar de experţi pentru a discuta şi a formula o serie de linii directoare ale OMS, inclusiv „scara analgezică în trei trepte" privind gestionarea durerii. conform unui studiu prospectiv de 10 ani publicat în 1995.18 Acest ghid a fost acum adaptat pentru tratarea altor dureri non-canceroase.19 Conform acestui model de scară analgezică (vezi Fig. 24.1), alegerea terapiei analgezice se bazează pe evaluarea intensităţii durerii. Astfel, analgezicele neopioide precum acetaminofenul şi AINS sunt medicamentele de elecţie pentru durerea uşoară. Pacienţii trebuie să continue acest regim atâta timp cât primesc un control adecvat al durerii, deşi un adjuvant analgezic poate

Capitolul 24 t Analgezice 777 să fie adăugate pentru a ajuta la ameliorarea efectelor secundare asociate cu medicamentele pentru durere. Pentru durerea moderată, trebuie utilizată o combinaţie de AINS (sau acetaminofen) şi un opioid slab, cum ar fi codeina. Morfina, fentanilul şi alte opioide puternice sunt rezervate doar durerii severe, în special la pacienţii care sunt bolnavi în stadiu terminal, pentru a controla durerea şi pentru a le îmbunătăţi calitatea vieţii.11

0 OPIOIDE

Descoperirea receptorilor opioizi şi a liganzilor endogeni

Nu a existat nicio dovadă directă pentru existenţa unor receptori opioizi specifici până în anii 1970, când Goldstein şi colab.20 au descoperit că levorfanolul radiomarcat se leagă stereospecific de anumite fracţii ale creierului de şoarece. Ei au emis ipoteza că acest compus s-a legat de un „receptor de opiacee". Această predicţie a câştigat credibilitate în 1973, când studii suplimentare au arătat că agoniştii opioizi şi antagoniştii opioizi concurează pentru acelaşi loc de legare. Pe baza acestor studii, Pert21 a reuşit să arate că

potenţele farmacologice ale medicamentelor opioide au fost proporţionale cu capacitatea lor de a concura cu antagonistul pentru legarea receptorilor opioizi.

Deoarece părea puţin probabil ca aceşti receptori să evolueze ca răspuns la un alcaloid din plante, căutarea liganzilor endogeni a fost intensă. Descoperirea şi identificarea substraturilor endogene pentru receptorul opioid de către Hughes22,23 în 1975 a confirmat în continuare existenţa unui receptor opioid şi a intensificat studiile SAR ale opioidelor analgezice. Liganzii peptidici endogeni pentru receptorii opioizi au fost izolaţi iniţial din creierul de porc, dar au fost găsiţi la fiecare mamifer studiat. Primul

Severă?

Moderat?

Uşoară?

Scara analgezică în 3 trepte a OMS - Durerea este...

Da

Da

Da

Figura 24.1 • Algoritm pentru managementul durerii bazat pe scara analgezică în trei trepte a OMS. (Sursa: http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/.)

Met-encefalina = Tyr1-Gly2-Gly3-Phe4-Met5(OH) Leu-encefalina = Tyr1-Gly2-Gly3-Phe4-Leu5(OH)

OH

-Met5

O

HN-CHC-OH

CH2 Chch3 CH3

HOHHOHHOHHO

H2N-CCNCCNCCNCCC

Ch2 HH Ch2

-Leu5

peptida endogenă a fost numită encefalină, care s-a dovedit a fi un amestec al celor două pentapeptide care diferă doar prin aminoacidul lor terminal.

S-a demonstrat că atât metionin-encefalina (Met-enkephalin) cât şi leucin-encefalina (Leu-enkefalina) inhibă contracţia ileonului de cobai (GPI) şi a canalului deferent de şoarece (MVD) stimulat electric. Aceste două teste sunt încă folosite ca metode de screening pentru activitatea opioidelor. Naloxona a inversat complet efectele inhibitoare ale encefalinei, ceea ce l-a determinat pe Hughes să deducă că peptidele acţionau asupra unui receptor opioid.22 Administrarea centrală de encefaline la şobolani a produs o activitate analgezică scurtă. Natura tranzitorie a acţiunilor encefalinelor s-a corelat cu degradarea rapidă a legăturii encefalinei Tyr-Gly de către aminopeptidaze. S-a făcut multă muncă sintetică în încercarea de a creşte durata de acţiune a peptidelor opioide şi de a menţine efectul analgezic al acestora.

SAR de Enkefaline

TYR1

Primul aminoacid al pentapeptidei prezintă o preferinţă distinctă pentru tirozină. Majoritatea modificărilor aduse acestui aminoacid, fie prin înlocuirea cu alţi aminoacizi, fie prin mascarea funcţiei hidroxil fenolic (OH) sau amino, produc o peptidă inactivă sau slab activă.

GLY2

Înlocuirea L-Gly-ului natural cu diverşi D-aminoacizi produce o peptidă care este rezistentă la scindarea peptidei de către aminopeptidaze. Înlocuirea cu D-Ser este cea mai eficientă înlocuire, iar toţi analogii de L-aminoacizi au avut activităţi scăzute. Înlocuirea D-aminoacizilor cu L-aminoacizii produce peptide stabile, iar modificarea stereochimică poate oferi peptidei acces la situsuri de legare suplimentare pe receptori; ambele aceste acţiuni pot explica potenţele lor crescute. Înlocuirea Gly2 cu D-Ala2 în timp ce înlocuirea simultană a L-Leu5 cu D-Leu5 produce peptida cunoscută sub numele de D-Ala2, D-Leu5 encefalină (DADLE), care este utilizată în mod obişnuit ca 3-agonist selectiv.

GLY3

Aproape toate modificările aduse acestui aminoacid au ca rezultat o scădere a potenţei, cu excepţia cazului în care sunt însoţite şi de o altă modificare, cum ar fi înlocuirea Gly2 cu D-Ala2 aşa cum este descris mai sus.

PHE4

Natura aromatică a celui de-al patrulea reziduu este necesară pentru o activitate ridicată. Atunci când este combinat cu înlocuirea D-Ala2, adăugarea unui substituent lipofil care atrage electroni (de exemplu, NO2, CI şi Br) în poziţia para a Phe4 creşte foarte mult activitatea. Substituţiile para cu grupări funcţionale hidrofile donatoare de electroni (de exemplu, NH2 şi OH) elimină activitatea.

MET5/LEU5

Poziţia 5 pare să tolereze mai multe modificări de reziduuri decât celelalte poziţii. Multe substituţii de aminoacizi la această poziţie menţin activitatea (de exemplu, Ala, Gly, Phe, Pro). Chiar şi pierderea celui de-al cincilea reziduu pentru a produce tetrapeptida Tyr1-Gly2-Gly3-Phe4 menţine o activitate slabă în ambele teste GPI şi MVD. The ■ rotted e tide Tvr1-D-A1a2-G1v3-~MePhe4-G1v-o15

e proiecte pept e, yr --a -y -ee -yo , cunoscut sub numele de DAMGO este extrem de selectiv pentru receptorul ^.

Glanda pituitară, hipotalamusul şi medula suprarenală produc diferite peptide opioide. Multe dintre aceste materiale s-au dovedit a fi fragmente de ^8-lipotropină (8-LPT) o peptidă cu 91 de aminoacizi. ^-LPT nu are activitate opioid în sine. Fracţia care conţine aminoacizii 61-91 este denumită ^8-endorfină (un cuvânt derivat din combinarea endogenului şi morfinei). Este mult mai puternic decât encefalinele atât în testele in vivo, cât şi in vitro. Căutarea peptidelor opioide a continuat şi au fost descoperite proteine precursoare suplimentare. S-a descoperit că multe proteine precursoare suplimentare sintetizate în pituitară, glandele suprarenale şi terminalele nervoase ale creierului conţin secvenţe de aminoacizi care erau encefaline sau alte peptide opioide active. Se pare că peptidele care apar în mod natural pot servi atât ca analgezice cu acţiune scurtă, cât şi ca modulatori neuronali sau endocrini pe termen lung. Acupunctura, alergarea sau alte activităţi fizice pot induce eliberarea de neuropeptide, deşi există studii care confirmă şi infirmă aceste afirmaţii.24,25 O discuţie completă despre neuropeptide depăşeşte scopul acestui capitol. Câteva exemple de peptide opioide sunt date în Figura 24.2.26-29

Receptorii opioizi

Descoperirea peptidelor opioide endogene a fost paralelă cu dezvoltarea tehnicilor de radiomarcare. În anii 1970, cercetătorii au reuşit să eticheteze receptorii opioizi cu liganzi radioactivi reversibili care au permis identificarea acţiunilor farmacologice ale receptorilor specifici şi a locaţiilor acestora. Aceste tehnici au permis identificarea locaţiilor receptorilor opioizi în creier. Progrese farmacologice suplimentare în studiile de exprimare a genelor au condus la identificarea locaţiilor periferice ale receptorilor opioizi.30 Receptorii opioizi sunt distribuiţi în tot creierul, măduva spinării şi ţesuturile periferice. Distribuţia subtipurilor specifice de receptori opioizi (p., 8 şi k) se suprapune de obicei. La şobolani, s-au găsit concentraţii mari ale tuturor celor trei gene pentru receptorii fx-, 8- şi k în hipotalamus şi cerebral

Proteinele precursoare endogene

Pro-opimelanocortin ACTH + p LPH —» ^-LPH + p endorfină

Pro-encefalina A263 —» 4Met-encefalina + Leu-encefalina

Pro-encefalina B256 —» p neo-endorfina175-183 + dinorfina209-225 + Leu-encefalina228-232

Secvenţe endogene de peptide opioide

p Endorfină = Tyr-Gly-Gly-Phe-Met5-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser10-Gln-Thr-Pro-Leu-Val15-Thr-Leu-Phe-Lys-

Asn20-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn25-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu31 = 8 şi ligand al receptorului opioid p

Endomorfin-1 = Tyr-Pro-Trp-Phe-NH2 = agonist al receptorului p

Endomorfin-2 = Tyr-Pro-Phe-Phe-NH2 = agonist al receptorului p

Dinorfină = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu5-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro10-Lys-Leu-Lys13 = k selectivitate la opioide a-Neoendorfină = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu5-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys10

p-Neoendorphin = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu5-Arg-Lys-Tyr-Pro9

Nociceptin = Phe-Gly-Gly-Thr-Gly5-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala10-Lys-Ala-Asn-Gln14 = receptor orfanin

Orphanin FQ = Phe-Gly-Gly-Phe-Thr5-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser10-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln17

Secvenţe de peptide opioide exogene „Exorfine”

DADLE = Tyr-D-Ala-Gly-Phe-D-Leu = 8 agonist selectiv

DPDPE = Tyr-D-Pen-Gly-Phe-D-Pen = 8 agonisti selectivi

DSLET = Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-Thr = 8 agonist selectiv

Casomorfină (agonist al receptorului opioid din laptele de vacă) = Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile7

Dermorphin (agonist al receptorului opioid al pielii de broaşte din America de Sud) = Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser7-NH2

Exorfinele de gluten (mai multe peptide din grâu cu activitate agonistă şi antagonistă a opioidelor)

Figura 24.2 • Peptide opioide endogene şi exogene.

cortexul. S-au găsit concentraţii intermediare în intestinul subţire, glanda suprarenală, testicule, ovar şi uter. S-au găsit concentraţii scăzute din toate cele trei transcrieri de gene în plămâni şi rinichi. Gena pentru receptorul ^-opioid nu a fost găsită în stomacul, inima, endoteliul sau sinoviul şobolanului.30 Receptorii opioizi se găsesc şi la terminalele periferice ale neuronilor senzoriali la labele inflamate de şobolan.31 Astfel, distribuţia centrală şi periferică a receptorilor opioizi este complexă. Acest lucru complică interpretarea datelor farmacologice ale medicamentelor individuale care pot avea legare suprapusă la mai multe subtipuri de receptori opioizi. În plus, receptorii opioizi formează homodimeri şi heterodimeri cu receptori opioizi şi receptori neopioizi, cum ar fi receptorii a2a-adrenergici, rezultând acţiuni farmacologice diferite şi cuplare modificată cu mesagerii secundari.32

Genele pentru cele patru subtipuri majore de receptori opioizi au fost donate; MOP = receptorul ^ (mu pentru morfină), KOP = receptorul k (kappa pentru ketociclazocină), DOP = 3-receptor (delta pentru deferente deoarece a fost descoperit iniţial în MVD) şi NOP = receptorul nocicepţie/orfanin FQ (numit ca un receptor orfan/receptorul său endogen necunoscut la vremea respectivă). descoperire).33 Subtipurile de receptori opioizi au o omologie extinsă de reziduuri în domeniile lor transmembranare (TM), cu cea mai mare parte a variaţiei găsite în buclele extracelulare (Fig. 24.3).33 Toţi receptorii opioizi aparţin clasei de receptori cuplaţi cu proteina G şi, ca atare, sunt formaţi din şapte domenii TM. Când receptorul este activat, o porţiune a proteinei G difuzează în interiorul membranei şi provoacă o inhibare a activităţii adenilat-ciclazei. Scăderea activităţii enzimatice are ca rezultat o scădere a formării de adenozin monofosfat ciclic (cAMP), care reglează numeroase procese celulare. Un proces care este inhibat este deschiderea canalelor de aflux de calciu tensionate pe fibrele C nociceptive. Acest lucru are ca rezultat hiperpolarizarea celulei nervoase şi scăderea declanşării şi eliberării de neurotransmiţători ai durerii, cum ar fi glutamatul şi substanţa P.34

SITE DE LEGAREA LIGANDULUI OPIOID

Nu există structuri cristaline cu raze X raportate pentru niciun receptor opioid şi majoritatea lucrărilor de modelare s-au bazat pe structura cristalină a rodopsinei. Multe grupuri au încercat să găsească situsul specific de legare prin modelare de omologie, dinamică moleculară, mutageneză direcţionată pe situs, receptori himeric, receptori trunchiaţi şi studii SAR. Până în prezent, nu este disponibil niciun model definitiv al situsului de legare a ligandului. Se crede că situsul de legare a opioidului pentru toţi cei patru receptori opioizi este o cavitate interioară formată din reziduuri conservate pe elice TM TM3, TM4, Tm5, TM6 şi TM7.33,35 Nu toate grupurile sunt de acord că buzunarul de legare este format prin domeniile TM; unele dovezi sugerează că capătul amino terminal este un determinant important şi al afinităţii de legare a ligandului.36 Specificitatea ligandului pe care o arată fiecare receptor poate fi rezultatul diferenţelor în buclele extracelulare care formează capace pe cavităţile de legare sau al diferenţelor de aminoacizi din cavitatea de legare. În interiorul cavităţii, se crede că agoniştii se leagă spre partea inferioară a cavităţii prin interacţiuni cu un Asp conservat din TM3 şi un His din TM6.

Calculele de modelare moleculară arată că OH fenolic al peptidei opioide Tyr1 sau inelul A OH al opioidelor nepeptidice formează o legătură de hidrogen cu His conservat pe TM6. Azotul încărcat cu Tyr1 sau N+ al agonistului nonpeptidic formează o legătură ionică cu Asp-ul conservat al TM3. Se crede că liganzii antagonişti se leagă mai adânc în buzunarul de legare, dar păstrează legătura ionică cu Asp-ul TM3. Se crede că substituentul voluminos de pe azotul încărcat al antagoniştilor se inserează între TM3 şi TM6, prevenind deplasările necesare pentru activare. Astfel, antagoniştii împiedică mişcarea necesară a TM3 şi TM6, rezultând antagonism funcţional.33,35.

^-RECEPTORUL

Receptorii Mu se găsesc în principal în trunchiul cerebral şi în talamusul medial.34 Peptidele endogene pentru receptorul ^ includ endomorfina-1, endomorfina-2 şi ^-endorfina.

(Fig. 24.2). Agoniştii exogeni ai receptorului ^ includ medicamente din cele cinci clase structurale discutate mai târziu în acest capitol (4,5-epoximorfinan, morfinan, benzomorfan, 4-fenil/4-anilido piperidine şi difenilheptani) şi peptide exogene, cum ar fi dermorfina sud-americană, izolate din pielea broaştei. Recent, celulele de neuroblastom uman s-au dovedit a fi capabile de a sintetiza morfina prin biosinteză din tiramină marcată radioactiv. Calea sintetică implică cel puţin 19 paşi şi este similară, dar nu exactă, cu calea sintetică folosită de planta de mac.37 Rolul exact al morfinei endogene este necunoscut în acest moment. În general, agoniştii de la receptorul ^ produc analgezie, depresie respiratorie, scăderea motilităţii gastrointestinale (GI), euforie, hrănire şi eliberare de hormoni. Agoniştii sunt, de asemenea, responsabili pentru efectele de dependenţă ale analgezicelor opioide. Cele mai multe medicamente opioide utilizate clinic se leagă de receptorul -opioid.

S-RECEPTORUL

Peptidele opioide pentru receptorul 3 includ peptidele endogene descrise anterior, encefalina Met şi Leu, precum şi unele peptide sintetice cum ar fi DADLE, DSLET şi DPDPE (vezi Fig. 24.2 pentru secvenţele de aminoacizi). Aceste peptide au afinitate mare pentru receptor, dar biodisponibilitate scăzută şi, prin urmare, utilitate clinică limitată. Ele sunt utilizate în studiile in vitro pe animale ca sonde pentru localizarea şi funcţia a trei receptori.

În încercarea de a distinge aminoacizii responsabili pentru specificitatea ligandului cu 3 receptori, au fost construite mutaţii punctuale ale receptorului 3 şi ale receptorului fx/8. care le-au conectat au fost mutate. În mod specific, aminoacizii Try284, Val296 şi Val297 au fost cruciali pentru legarea selectivă a 3-liganzilor. Aceşti aminoacizi pot furniza situsuri de recunoaştere pe receptor prin care ligandul ar trebui să treacă pentru a ajunge la situsul de legare presupus mai adânc în cavitatea TM. Befort şi colab.39 au folosit, de asemenea, receptori mutanţi punctiform direcţionaţi spre situs împreună cu modelarea moleculară pentru a identifica Tyr129 în TM3 ca cel mai important aminoacid pentru legarea ligandului. În plus, au găsit un rol pentru aminoacidul Tyr308 (TM7) în legarea ligandului.

Agoniştii şi antagoniştii nonpeptidici au fost proiectaţi pentru a studia în continuare funcţia receptorului 3. Primul compus plumb nonpeptidic selectiv pentru receptorul 3 a venit din screening. Modificările la compusul plumb au condus la identificarea SNC-80 ca un agonist puternic specific pentru receptorul 3 (Fig. 24.4). Acest compus are efecte antinociceptive slabe la maimuţe, un efect care poate fi inversat cu 3-antagonistul naltrindol (NTI) (Fig. 24.4).40 O serie de analog SNC-80, preparată de mai multe grupuri, a descoperit că azotul amidic pare a fi cel mai sensibil la modificări şi poate juca un rol important în selectivitatea receptorului 3-41 proiectat. 7-spiroindaniloximorfonă (SIOM) (Fig. 24.4) bazată pe ideea că indolul NTI acţionează ca o mimă „adresă" a grupului fenil Phe4 a encefalinei. Conceptul „adresă-mesaj" propune că o parte a moleculei poate acţiona ca o „adresă", direcţionând în esenţă substanţa chimică către receptorul corect, legându-se în mod specific de acel receptor, iar o altă parte a moleculei acţionează ca „mesaj", care conferă compusului acţiunea biologică. Indolul NTI a fost înlocuit cu o adresă echivalentă a grupului funcţional spiroindan în SIOM. Gruparea N-metil a SIOM conferă un mesaj agonist spre deosebire de mesajul antagonist al ciclopropilmetilului NTI.42 Au fost agonişti suplimentari pentru receptorul 3.

dezvoltat pe baza structurii octahidroizochinolinei cu distanţieri inelari cu cinci membri fiind antagonişti cu 3 receptori şi distanţieri inele cu şase membri, agonişti. TAN-67 este cel mai larg studiat în această clasă (Fig. 24.4).41 Receptorul 3 tolerează mai multe structuri chimice şi nu a fost identificat niciun farmacofor care să poată găzdui toate structurile diverse.38,43.

S-au generat şoareci transgenici care nu au receptorul 3 şi s-au dovedit că prezintă niveluri crescute de anxietate. În plus, agoniştii cu 3 receptori prezintă activitate antidepresivă la modelele de şobolani.32,44 Aceste rezultate sugerează că liganzii care vizează acest receptor pot reprezenta noi piste pentru tratamentul schizofreniei, tulburărilor bipolare şi depresiei. Există puţine rapoarte clinice privind utilizarea selectivă a agoniştilor cu 3 receptori la om, deşi se raportează că aceştia au activitate proconvulsivă care poate limita utilizarea lor.44

K-RECEPTORUL

Receptorii Kappa se găsesc în principal în limbic, trunchiul cerebral şi măduva spinării.34 Receptorul K prezintă o omologie structurală mai mică cu receptorul ^ decât o face receptorul 3. (Fig. 24.3) Spre deosebire de receptorii ^- şi 3- care leagă secvenţa de peptide (encefalinei) Tyr-Gly-Gly-Phe-(Leu/Met), receptorul K nu o face. Receptorul k prezintă o preferinţă clară pentru legarea peptidelor cu o arginină în poziţia 6, aşa cum se observă în peptidele dinorfină (Fig. 24.2).45

Structura unor ^-agonişti şi a unui antagonist poate fi văzută în Figura 24.5.46,47 TRK-820 este un ^-agonist care prezintă o selectivitate de aproximativ 15 ori faţă de receptorii ^ faţă de receptorii ^46. peptide opioide, de fapt mesajul agonist. Substituentul 6^ suplimentar constituie adresa care direcţionează compusul către receptorul k. Spiradolina a fost unul dintre cei mai timpurii compuşi care au arătat o selectivitate îmbunătăţită a receptorilor k

(de 125 de ori peste receptorii ^). SAR pentru această clasă de compuşi au arătat că amidele de azot substituite cu metil, un distanţier de metilen între amidă şi inelul aromatic şi izomerul (-) erau toate necesare pentru activitatea k-. Inelul diclorofenil ar putea fi înlocuit cu un 4-benzotiofen sau un 4-benzofuran pentru o potenţă crescută şi selectivitate a receptorului k.41 Salvinorina A (Fig. 24.5) un compus natural care nu conţine azot găsit în salvie este un agonist puternic al receptorului ^.48 de ani, dar recent, aceste proprietăţi au fost exploatate de grupuri online care încearcă să vândă compuşi halucinogene legali. K-antagonistul nor-binaltor-fimină (nor-BNI) a fost produs prin încorporarea unui distanţier pirol rigid care leagă doi k-farmacofori. Nor-BNI este utilizat în laborator pentru a determina dacă receptorii ^ sunt implicaţi într-o activitate observată.41 Al doilea farmacofor al nor-BNI nu este necesar pentru ^-antagonism, iar compuşii cărora le lipseşte cel de-al doilea inel aromatic s-a dovedit a fi antagonişti şi mai selectivi şi mai puternici la nivelul receptorului ^.

În studiile clinice, majoritatea ^-agoniştilor produc disforie şi astfel pot fi mai puţin dependenţi din punct de vedere psihologic, dar şi mai puţin acceptabili pentru pacienţi. Unii compuşi cu activitate ^-agonist (de exemplu, pentazocină, nalbufină) sunt disponibili, dar dezvoltarea clinică a ^-agoniştilor puri a fost limitată de efectele secundare mediate central. Spiradolina a fost dezvoltată sub premisa că un ^-agonist selectiv ar fi un analgezic fără problemele mediate de ^-opioide asociate cu dependenţa şi depresia respiratorie. Studiile clinice la oameni au descoperit că spiadolina nu a produs efecte analgezice într-un interval de doze care nu a provocat, de asemenea, disforie, diureză şi sedare.47 Agonistul ^ selectiv TRK-820 arată o oarecare promisiune pentru tratamentul pruritului uremic, mâncărimea asociată cu dializă.49

RECEPTORUL DE ORPHANIN/FQ/NOP1

Peptidele opioide tradiţionale nu provoacă niciun efect biologic asupra receptorului orfanină. A fost găsită o peptidă endogenă pentru receptorul orfaninei şi denumită orphanin FQ sau nociceptin (Fig. 24.2). Această peptidă de 17 aminoacizi poate inversa efectele analgezice ale morfinei, prin urmare este antiopioid

TRK-820

selectivitate modestă a agonistului receptorului k (15x peste

(-) spiradolină

agonist al receptorului k (125 x peste ^)

Figura 24.5 • Liganzi selectivi ai receptorilor K.

în unele situaţii.50 Jumătatea carboxi-terminală a receptorului poate servi ca porţiune care exclude legarea la liganzii fx-, 8- şi K-opioizi. Rolul funcţional al receptorului este încă în curs de investigare, dar agoniştii selectivi s-a dovedit că întârzie golirea gastrică şi scad funcţiile secretoare gastrice la şobolani.51 În plus, acest receptor se găseşte pe nervii căilor respiratorii, iar agoniştii scad bronhospasmele la cobai şi pisici. Acest receptor este o ţintă pentru proiectarea de noi agenţi antitusivi cu acţiune periferică, deşi nu există compuşi pe piaţă în prezent.

RELATII STRUCTURA-ACTIVITATE

Raportarea structurii ligandului chimic cu activitatea fiziologică pe care o induce poate fi realizată numai prin analizarea fiecărui tip de receptor în mod individual. Natura diversă din punct de vedere chimic a agoniştilor şi antagoniştilor găsiţi pentru receptorii fx-, 8- şi k este o mărturie a adaptabilităţii receptorilor la mai multe schele chimice şi a toleranţei pentru grupuri funcţionale divergente. Cititorul este trimis la recenzii ale receptorilor k şi 3 pentru SAR-uri detaliate pentru liganzii de la aceşti receptori.41 O revizuire sumară a SAR-urilor compuşilor receptorului ^ este inclusă în secţiunea monografiei medicamentului de mai jos. În scopul acestui capitol, clasele de medicamente acoperite vor fi 4,5-epoximorfinani, morfinani, benzomorfani, 4-fenilpiperidine/4-anilidopiperidine, difenilheptani şi categoria diverse.

Monografii de droguri

4,5-epoximorfinani

Un rezumat al SAR-urilor structurii 4,5-epoximorfinanului poate fi văzut în Figura 24.6, iar acestea sunt discutate în monografiile individuale ale medicamentelor următoare.

HsC~n

,1^^—D inel

;=i/ b)?4-8

a1,2E3 C7
,3-%^
HO o oh

Morfină

Modificări ale morfinei care cresc activitatea analgezică

C6-OH la OAc

C3 şi C6 - OH la OAc

C6 - OH la O-sulfat sau O-glucuronid

C6 - OH la =O şi C7-C8 legătură simplă

C6 - OH la H şi C7-C8 legătură simplă

C14 - H la pOH

N - CH3 la CH2CH2Ph

N - CH3 la CH2CH2furan

N - CH3 la CH2C=OPh

Îndepărtarea legăturii eterului C4-C5

Modificări ale morfinei care produc antagonişti

N - CH3 la CH2CH=CH2

N - CH3 la CH2—<J

Figura 24.6 • Rezumatul modificărilor grupurilor funcţionale ale structurii morfinei.

MORFINĂ

Ligandul prototip pentru receptorul ^ este morfina. Numerotarea şi inelul (A, B, C. . . .) pot fi văzute în Figura 24.6. Morfina conţine 5 centri chirali şi are 16 izomeri optici (nu 32 din cauza restricţiei punţii etanamino C-9 la C-13). Forma activă naturală a morfinei este enantiomorful levogitor cu stereochimia 5(R), 6(S), 9(R), 13(S) şi 14 (R). Conformaţia

morfinei determinată de raze X este o formă de „T”, cu inelele A, B şi E formând porţiunea verticală, iar inelele C şi D formând partea superioară (Fig. 24.6).41

Morfina a fost izolată din opiu în 1806 de către un farmacist german, Seturner. El a numit compusul „morfină” după zeul grec al viselor „Morpheus”. Prima menţiune despre macul de opiu a fost găsită în Irak pe tăbliţe de lut înscrise în scriere cuneiformă în aproximativ 3000 î.Hr.52 Opiul a fost folosit de-a lungul istoriei şi se găseşte în scrierea antică egipteană, greacă, romană, arabă, indiană şi chineză. Opiul este izolat de la macul de opiu, Papaver somniferum, prin injectarea păstăii necoapte şi prin colectarea şi uscarea latexului care se scurge din incizie. Opiul conţine peste 40 de alcaloizi diferiţi, cei mai mulţi alcaloizi fiind reprezentaţi în următoarele cinci structuri: morfină (8%-17%), codeină (0,7%-5%), tebaină (0,1%-2,5%), papaverină (0,5%-1,5%) şi noscapină (1%-10%).52

Deşi sinteza totală a morfinei a fost realizată prin diferite procese chimice, aceasta este încă produsă din latexul de mac.53 Până în prezent, nicio cale sintetică nu este suficient de eficientă pentru a o face competitivă cu prepararea morfinei fie din izolare, fie din semisinteză dintr-un compus precursor din planta de mac. Sinteza endogenă a morfinei în celulele neuroblastomului uman a fost descrisă elegant.37 Funcţia morfinei endogene este necunoscută în acest moment, dar genele şi enzimele implicate în biosinteza morfinei pot deveni ţinte pentru noi medicamente utilizate pentru tratarea durerii.

Morfina este prototipul de agonist al receptorului ^; este medicamentul cu care sunt comparaţi toţi ceilalţi ^-agonişti. Proprietăţile farmacologice ale morfinei sunt bine documentate şi includ analgezia, utilizarea sa primară. Pentru un efect analgezic echivalent, doza orală trebuie să fie de 3 ori mai mare decât doza intravenoasă (IV) pentru a ţine seama de pierderea de morfină în metabolismul hepatic de prim pasaj. Doza echianalgezică de congeneri de morfină poate fi văzută în Figura 24.7.

Morfina este metabolizată pe scară largă prin conjugarea de fază II la morfină-3-glucuronid (—60%), morfin-6-glucuronid (—9%) şi, într-o măsură mai mică, metabolitul V-demetilat (~3%)54 (Fig. 24.8). Există multe controverse cu privire la contribuţia metaboliţilor atât ai codeinei-6-glucuronidei, cât şi ai morfinei-6-glucuronidei la efectul lor analgezic. În unele studii, metabolitul 6-glucuronid al ambelor medicamente contribuie în mod semnificativ la potenţa lor.55-57 În alte studii, metaboliţii 6-glucuronid ai morfinei şi codeinei produc foarte puţin efect analgezic.58,59.

Morfina, sau un alt medicament opioid puternic, este introdusă în scara OMS atunci când durerea este severă şi nu se obţine nicio uşurare de la AINS sau o combinaţie de AINS şi un opioid mai puţin puternic. Morfina este o bază monoacidă şi formează uşor săruri solubile în apă cu majoritatea acizilor. Deoarece morfina însăşi este slab solubilă în apă (1 g/5.000 ml la 25°C),

Morfină orală = 30 mg parenteral = 10 mg

Codeină orală = 200 mg parenteral = 130 mg

Hidromorfonă orală = 7,5 mg parenteral = 1,5 mg

Hidrocodonă orală = 30 mg parenteral = NA

Oxicodonă orală = 20 mg parenteral = NA

Figura 24.7 • 4,5-Epoximorfinani și morfinani.

R

Morphinan

R= OH (-) Levorfanol oral = 2 mg

R= OCH3 (+) Dextrometorfan

H3C-N

H3CO O OH

Codeina

O

Activ

H3C~n

H

N

O-demetilarea

CYP-2D6

Morfină

3 glucuronidare sau

6 glucuronidare

H3CO

H3C-N

6 glucuronidare

O-conj

OH

conj—O

H3C~n

O

sau

Inactiv

O-conj

Activ

conj = glucuronid
sau sulfat

Figura 24.8 • Metabolismul morfinei şi codeinei.

sarea sulfat se formează atât pentru uz oral, IV, cât şi pentru supozitoare. Doza iniţială uzuală de morfină pe cale parenterală la adulţi este de 2,5 până la 5 mg la 4 ore. Morfina este disponibilă pentru uz oral, atât ca formulă cu eliberare imediată, cât şi cu eliberare susţinută. Preparatele cu eliberare imediată sunt dozate q 4 ore, iar formulările cu eliberare prelungită sunt dozate q 12 până la q 24 ore, în funcţie de formulare.

CODEINĂ

Codeina este un alcaloid care se găseşte în mod natural în opiu, dar cantitatea prezentă este de obicei prea mică pentru a avea importanţă comercială. În consecinţă, cea mai mare parte a codeinei comerciale este preparată din morfină prin metilarea grupării OH fenolice. Apare sub formă de cristale levogitoare, incolore, eflorescente sau sub formă de pulbere cristalină albă. Este sensibil la lumină. Codeina este o bază monoacidă şi formează uşor săruri cu acizii, cele mai importante fiind sulfatul şi fosfatul. Derivaţii de acetat şi bromură de metil au fost utilizaţi într-o măsură limitată în preparatele pentru tuse.

Acţiunea farmacologică generală a codeinei este similară cu cea a morfinei, dar nu are aceeaşi potenţă analgezică. Doza echianalgezică de morfină parenterală 3 până la 5 mg la 4 ore este codeină 30 până la 65 mg la 4 ore. Doza echianalgezică de morfină orală 10 mg la 4 ore este codeină 60 mg la 4 ore. Scăderea potenţei duce, de asemenea, la un potenţial de dependenţă mai scăzut în comparaţie cu morfina. Efectele secundare includ depresie respiratorie, mioză, constipaţie, greaţă, mâncărime, gură uscată şi somnolenţă. Aproximativ 5% din codeină este metabolizată la morfină prin O-demetilare. (Fig. 24.8) Enzima responsabilă pentru O-demetilarea codeinei este citocromul P450 (CYP) 2D6. Această enzimă prezintă polimorfism genetic, cu aproximativ 7% până la 10% dintre caucazieni desemnaţi ca metabolizatori slabi şi, prin urmare, sunt capabile să formeze urme de morfină numai după administrarea codeinei.60 Componenta analgezică a codeinei s-a presupus mult timp a fi metabolitul O-demetilat, morfina. Dacă codeina nu are putere analgezică în sine, atunci pacienţii cărora le lipseşte această enzimă nu ar trebui să aibă efect analgezic la codeina administrată. S-a dovedit că nu este cazul, astfel încât codeina în sine poate avea activitate analgezică sau codeina-6-glucuronida poate fi analgezicul activ.56,57

Rolul codeinei ca agent antitusiv eficient a fost pus la îndoială. O analiză Cochrane a literaturii de specialitate, bazată pe dovezi, arată că codeina nu este mai eficientă decât placebo pentru tusea acută la copii sau adulţi.61 Codeina este disponibilă în mai multe produse combinate fie cu aspirină, ibuprofen sau acetaminofen pentru tratamentul durerii moderate.

EROINA

Heroina, a fost sintetizată pentru prima dată comercial în 1898 de către compania Bayer din Germania ca un analgezic alternativ la morfina. Heroina este forma 3,6 diacetilata a morfinei (Fig. 24.7). Cercetătorii de laborator, care au folosit şi procesul de acetilare pentru a transforma acidul salicilic în acid acetilsalicilic (aspirina), au crezut că heroina ar fi un analgezic eficient, fără proprietăţi de dependenţă. Acesta nu a fost, din păcate, cazul. Ei au numit produsul „heroină" deoarece i-a făcut pe subiecţii de testare, inclusiv pe unii dintre chimişti, să se simtă „eroici". Cu ambele grupe OH protejate ca un ester, heroina poate trece prin bariera hemato-encefalică mai repede decât morfina şi poate duce la „graba" euforică care devine atât de dependentă de dependenţi, mai ales după injectarea IV. Odată ce heroina este în creier, este rapid metabolizată la 3-acetilmorfină, care are activitate scăzută până la zero la receptorul ^ şi 6-acetilmorfină, care este de 2 până la 3 ori mai puternică la receptorul ^ decât morfina.62

Heroina nu este disponibilă ca produs pe bază de reţetă în Statele Unite, deşi este disponibilă în unele ţări pentru a trata durerea asociată cu cancerul şi infarctele miocardice. Rămâne unul dintre cele mai utilizate narcotice în scopuri ilicite şi pune poveri economice majore asupra societăţii.

HIDROMORFON

Hidromorfona, (Dilaudid) este un derivat sintetic al morfinei preparat prin hidrogenarea catalitică şi dehidrogenarea morfinei în condiţii acide, folosind un exces mare de platină sau paladiu.63 Oxidarea 6-OH al morfinei a dus la un compus cu potenţă scăzută. Reducerea legăturii duble 7,8 a morfinei a crescut flexibilitatea moleculei şi a dus la un compus cu legarea uşor îmbunătăţită. Făcând ambele modificări structurale hidromorfonei produse de morfină, un compus de aproximativ 5 ori mai puternic decât morfina. Hidromorfona a fost introdusă în 1926 şi este disponibilă ca o tabletă cu eliberare imediată, un lichid şi un supozitor. Un formular de eliberare susţinută este disponibil în unele ţări, dar nu şi în Statele Unite. Forma cu eliberare susţinută a fost eliminată de pe piaţa din SUA în 2005, când studiile au arătat că consumul a 8 oz de alcool (40%) poate determina eliberarea imediată a medicamentului din capsulă şi poate duce la concentraţii de 5,5 ori mai mari decât la pacienţii care nu consumau alcool. Această combinaţie potenţial letală a determinat Food and Drug Administration (FDA) să o elimine de pe piaţă.

HIDROCODONA

Hidrocodona este versiunea 3 metoxi a hidromorfonei. Pierderea grupării 3-OH dă un compus care este de aproximativ 4 până la 5 ori mai puţin puternic decât hidromorfona, deci aproximativ egal cu morfina. Spre deosebire de codeine, activitatea agonistă a hidrocodonei nu necesită 3-O-demetilare, deşi are loc prin intermediul CYP2D6 reprezentând 4,6% din clearance-ul total.64 Poziția 3 protejată are o penetrare mai bună în creier, iar inelul 7,8-dihidro-6-ceto C contribuie la legarea crescută a compusului de receptorul ^.

Nu există produse cu hidrocodonă pură disponibile pe piaţa din SUA. Toate produsele aprobate de FDA care conţin hidrocodonă sunt produse combinate. La fel ca codeina, hidrocodona este comercializată ca agent antitusiv. Este disponibil în combinație cu agentul anticolinergic homatropină sub formă de sirop şi tabletă. Adăugarea de agent anticolinergic este pentru a descuraja abuzul. Este disponibil şi sub formă de suspensie cu eliberare întârziată (Tussionex). Această formulare foloseşte un copolimer divinilbenzen de stiren sulfonat complexat cu hidromorfonă şi clorfeniramină care acţionează ca o rășină schimbătoare de cationi eliberând lent medicamentele pe o perioadă de 12 ore. Hidrocodona este, de asemenea, comercializată în combinaţie cu acetaminofen (Vicodin, Lortab) sau aspirină (Lortab ASA) pentru tratamentul durerii. Doza de acetaminofen consumată de pacient trebuie monitorizată îndeaproape, iar reţetele care permit mai mult de 4 grame de acetaminofen pe o perioadă de 24 de ore nu trebuie eliberate.

OXICODONA

Oxicodona este sintetizată din alcaloidul natural de opiu tebainã. Oxicodona este versiunea 14 beta-hidroxil a hidrocodonei. Această grupare funcțională suplimentară conferă oxicodonei o potenţă mai mare (de 1,5 ori pe cale orală) decât hidrocodonei, probabil prin creşterea afinităţii receptorului. Biodisponibilitatea orală a oxicodonei este de 65% până la 87%.65 Metabolismul oxicodonei urmează modelul similar al metabolismului opioidului cu N-demetilare, O-demetilare şi glucuronidele lor toate identificate. Potrivit producătorului,

efectul analgezic al oxicodonei se corelează bine cu concentraţiile plasmatice de oxicodonă, nu cu cantitatea minimă de oximorfonă formată, astfel încât oxicodona nu este considerată a fi un promedicament. Nu există studii la scară largă despre oxicodonă utilizată pentru analgezie la metabolizatorii lenţi ai CYP2D6 care să poată confirma acest lucru.

Oxicodona este comercializată în combinaţie cu acetaminofen (Percocet), aspirină (Percodan) şi ibuprofen (Combunox). Este disponibil de peste 50 de ani ca tabletă cu eliberare imediată, iar în 1995 o tabletă cu eliberare prelungită a fost aprobată de FDA (OxyContin). OxyContin este produs în opt concentraţii de la 10 la 160 mg, iar preparatele cu doze mari au devenit rapid atractive pentru consumatorii de droguri. Tabletele cu eliberare prelungită sunt zdrobite şi apoi injectate sau pufnit pentru a da un high imediat. Drug Abuse Warning Network (DAWN) este un sistem de supraveghere a sănătăţii publice care monitorizează vizitele la urgenţe legate de droguri şi decesele cauzate de droguri. În 1995, au estimat că 598.542 de vizite la camera de urgenţă implicau utilizarea nemedicală a unui produs farmaceutic (de exemplu, antidepresiv, anxiolitic, stimulant). Dintre aceste vizite la Urgenţe, 160.363 de vizite au fost atribuite opiaceelor, aproximativ 42.810 care au implicat oxicodonă sau o combinaţie de oxicodonă. Metadona şi hidrocodona/combinaţiile au fost estimate a fi similare cu oxicodona.66

OXIMORFON

Oximorfona este versiunea 14 beta-hidroxil a hidromorfonei, analogă cu perechea hidrocodonă, oxicodonă discutată mai sus. Deşi adăugarea grupării 14 beta-hidroxil la hidrocodonă (30 mg) a produs oxicodonă (20 mg), un medicament mai puternic, opusul este adevărat pentru conversia hidromorfonei (7,5 mg) în oximorfonă (10 mg). Motivul pentru aceasta este că biodisponibilitatea orală a oximorfonei (10%) este mai mică decât cea a hidromorfonei (35%) din cauza absorbţiei scăzute şi a creşterii metabolismului de prim pasaj. Probabil, adăugarea grupării OH creşte afinitatea de legare la receptor, deoarece forma injectabilă de oximorfonă (1 mg) este mai puternică decât hidromorfona injectabilă (1,5 mg).

Oximorfona este disponibilă sub formă de supozitor (5 mg), injecţie (1 mg/mL), tabletă cu eliberare imediată (5 mg, 10 mg), iar în 2003 FDA a aprobat o formulare cu eliberare susţinută (Opana ER 5 mg, 10 mg, 20 mg şi 40 mg). Acoperirea de 12 ore a tabletei cu eliberare prelungită oferă o altă opţiune pentru pacienţii care suferă de durere cronică. Profilul efectului secundar al formulărilor cu eliberare prelungită de morfină, oxicodonă şi oximorfonă este similar şi nu pare să existe un avantaj clar al uneia faţă de cealaltă.

Morfinanii

Morfinanii au fost fabricaţi prin îndepărtarea inelului E al morfinei, puntea 4,5-eterică, în încercarea de a simplifica structura (Fig. 24.7).

LEVORFANOL

Tartratul de levorfanol este forma levogitoare a metorfanului şi este de aproximativ 7,5 ori mai puternic decât morfina pe cale orală. Pierderea 4,5-epoxidului şi a legăturii duble 7,8 permite levorfanolului o mai mare flexibilitate şi poate duce la o afinitate crescută de legare la toate subtipurile de receptori opioizi în comparaţie cu morfina. Timpul de înjumătăţire plasmatică al levorfanolului este de aproximativ 6 până la 8 ore, dar prezintă o mare variabilitate între persoane şi poate creşte la doze repetate. Excreţia levorfanolului este dependentă de rinichi, aşa că trebuie să se utilizeze precauţie la pacienţii cu deficienţă renală.67 Efectul analgezic al levorfanolului poate să nu se potrivească cu timpul lung de înjumătăţire plasmatică, iar pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru acumularea de medicamente şi depresia respiratorie. Levorfanolul are o activitate agonistă puternică la receptorii fx-, k- şi 3-opioizi şi s-a dovedit, de asemenea, a fi un antagonist necompetitiv al receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA). Levorfanolul este disponibil sub formă de comprimat oral de 2 mg (Levo-Dromoran) şi soluţie injectabilă de 2 mg/mL.

DEXTROMETORFAN

Dextrometorfanul este forma dextrogirată a levorfanolului cu o grupare metoxi în poziţia 3 (Fig. 24.7). Este disponibil în peste 140 de formulări pentru tuse şi răceală fără prescripţie medicală (OTC).69 Recenziile bazate pe dovezi nu au putut concluziona că este mai eficient decât placebo în reducerea tusei. efecte anestezice similare cu ketamina sau fenciclidina (PCP). Statutul OTC şi disponibilitatea pulberii de dextrometorfan pur online a contribuit foarte mult la abuzul acesteia în ultimii ani. DAWN raportează că în 2004, au existat aproximativ 12.500 de vizite la cabinetele de urgenţă care au implicat dextrometorfan, 44% dintre cele care au implicat abuzul de droguri.

Capacitatea dextrometorfanului de a antagoniza receptorul NMDA a condus la utilizarea acestuia pentru a trata durerea fantomă, neuropatia diabetică şi durerea acută postoperatorie.72,73

benzomorfe

Simplificarea structurală a sistemului de inele morfină în continuare, prin îndepărtarea inelului C al structurii morfinanului, dă benzomorfanii denumiţi şi benzazocine.

Pentazocină

PENTAZOCINĂ

Benzomorfanii sunt preparaţi sintetic şi astfel rezultă mai mulţi stereoizomeri. Benzomorfanii activi sunt cei care au atomi de carbon echivalent cap de pod în aceeaşi configuraţie absolută a morfinei (carbonii 9, 13 şi 14 ai morfinei). Singurul benzomorfan în uz clinic este pentazocina, care este preparată ca enantiomer 2(R), 6(R), 11(R) (numerotarea Chemical Abstracts).74 Pentazocina este un agonist/antagonist mixt care

prezintă activitate intrinsecă diferită la subtipurile de receptori opioizi. La receptorul ^, pentazocina este un agonist parţial şi un antagonist slab. Potrivit producătorului, o doză de 50 mg de pentazocină are aproximativ aceeaşi potenţă analgezică ca şi 60 mg de codeină şi aproximativ 1/50 din activitatea antagonistă a nalorfinei.74 Pentazocina este, de asemenea, un agonist la receptorul k, iar acest lucru poate fi responsabil pentru procentul mai mare de pacienţi care suferă de disforie, comparativ cu unele dovezi că unele femei răspund la pentazocină75. mai bine agoniştilor k- decât bărbaţilor.76,77 Pentazocina este disponibilă într-un comprimat de 50 mg împreună cu o doză mică de antagonist naloxonă 0,5 mg (Talwin NX). Se aşteaptă ca naloxona 0,5 mg pe cale orală să nu aibă efect farmacologic, dar este inclusă pentru a descuraja persoanele care abuzează de droguri IV de la dizolvarea şi injectarea Talwin NX.

4-Fenilpiperidine şi 4-Anilidopiperidine

Simplificarea structurală suplimentară a sistemului de inel benzomorfan, prin îndepărtarea inelului B al benzomorfanilor, dă piperidine 4-substituite. Structurile rezultate sunt flexibile şi, fără ca inelul B să blocheze inelul A într-o poziţie axială faţă de inelul piperidinic (D), inelul A poate exista fie într-o poziţie axială, fie într-o poziţie ecuatorială. Multe lucrări SAR au fost efectuate asupra acestor compuşi, iar cititorul este trimis la cartea lui Casy pentru o revizuire detaliată.62

MEPERIDINA

Meperidina (Demerol) (Fig. 24.9) a fost descoperită în 1939 în timpul unui screening accidental al compuşilor în curs de studiu pentru activitatea antispastică. S-a observat că şoarecii cărora li s-a administrat meperidină îşi purtau cozile în poziţie erectă (reacţia cozii Straub), ceea ce indica o analgezie narcotică. Acest lucru a condus la studiul meperidinei şi derivaţilor ca agenţi analgezici. S-a constatat că meperidina are o potenţă scăzută la receptor în comparaţie cu morfina (0,2%), dar o penetrare mult mai mare în creier, rezultând un compus cu aproximativ 10% din potenţa morfinei.41 Meperidina este un agonist la receptorul ^ şi o doză de 300 mg orală sau 75 mg IV este raportată a fi echian-10g-mg-30 orală doza IV.

S-a constatat că 4-esterul etilic este lungimea optimă pentru potenţa analgezică. Creşterea sau scăderea lungimii lanţului a scăzut activitatea.41 Modificările structurale care măresc potenţa meperidinei includ introducerea unui m-hidroxil pe inelul fenil, înlocuirea metilului de pe N cu un feniletil sau un p-aminofeniletil.41 Înlocuirea N-metilului cu un N-alil sau N-ciclogonist nu generează o substituţie similară a unui N-alil sau N-ciclo-metil, care nu generează o substituţie similară a unui grup N-alil sau N-ciclo-metil. congenerii morfinei. Meperidina pătrunde rapid în bariera hemato-encefalică şi are astfel un început rapid de activitate şi un potenţial ridicat de abuz. Meperidina este metabolizată la normeperidină (Fig. 24.10) de către enzimele hepatice CYP3A4 şi CYP2C18 şi în creier de către CYP2B6. Meperidina şi normeperidina sunt metabolizate şi de carboxilesterazele hepatice.78,79 Metabolizarea la normeperidină are consecinţe clinice. Durata analgeziei meperidinei poate fi mai scurtă decât timpul de înjumătăţire al medicamentului de 3 până la 4 ore. Acest lucru

poate necesita dozare frecventă pentru a calma durerea şi, prin urmare, formarea excesivă de normeperidină. S-a demonstrat că normeperidina provoacă excitaţie a sistemului nervos central (SNC) care se prezintă clinic sub formă de tremurături, tremurări, „senzaţii tremurate" şi mioclon multifocal, potenţial urmate de convulsii grand mal.80 Pacienţii cu cel mai mare risc de a dezvolta toxicitate normeperidină sunt cei care sunt în doze mari, de lungă durată (mai mare de 3 zile),

disfuncţie renală, deci nu pot elimina normeperidina, şi cei pe inductori CYP.81

În plus faţă de toxicitatea SNC a normeperidinei, meperidina s-a dovedit, de asemenea, a fi un inhibitor slab al recaptării serotoninei şi a fost implicată în reacţiile de toxicitate a serotoninei atunci când este utilizată cu inhibitori ai monoaminooxidazei sau inhibitori ai recaptării serotoninei.82 Meperidina este disponibilă sub formă de tablete, lichide şi injectabile. Utilizarea meperidinei trebuie limitată la acei pacienţi care au alergii reale la opioidele de tip morfină, iar pacienţii trebuie monitorizaţi pentru toxicitate.

DIFENOXILAT

Difenoxilatul (Fig. 24.9) este un agonist slab opioid şi este disponibil în combinaţie cu atropină (Lomotil) pentru utilizare ca agent antidiareic. La doze mici, efectul opioid este minim, iar atropina este adăugată pentru a descuraja abuzul. Un studiu a constatat că atât codeina, cât şi loperamida sunt superioare difenoxilatului pentru tratarea diareei cronice.83 Producătorul are linii directoare stricte de dozare pentru uz pediatric, deoarece au fost raportate intoxicaţii cu opioide şi decese prin difenoxilat.84

LOPERAMIDĂ

Loperamida (Imodium) este o 4-fenilipiperidină cu o structură asemănătoare metadonei ataşată de azotul piperidinic (Fig. 24.9). Acţionează ca un antidiareic legându-se direct de receptorii opiacee din peretele intestinal. Loperamida inhibă eliberarea de acetilcolină şi prostaglandine, scăzând peristaltismul şi secreţia de lichide, crescând astfel timpul de tranzit GI şi reducând volumul de materii fecale.85,86 Loperamida este suficient de lipofilă pentru a traversa bariera hemato-encefalică, dar nu prezintă efecte opioide pe SNC. Motivul pentru aceasta este că este pompat în mod activ din creier prin intermediul pompei de glicoproteină P (MDR1).87 Şoarecilor knockout cu pompa de glicoproteină P îndepărtată genetic li s-a administrat loperamidă radiomarcată şi sacrificaţi 4 ore mai târziu. Concentraţiile de [3H]loperamidă au fost măsurate şi comparate cu şoareci de tip sălbatic. O creştere de 13,5 ori a concentraţiei de loperamidă a fost găsită în creierul celor knockout. În plus, şoarecii cărora le lipseşte pompa de glicoproteină P au prezentat semne pronunţate de agonism central al opiaceelor.87 Loperamida este disponibilă sub formă de capsule de 2 mg pentru tratamentul diareei acute şi cronice. Doza recomandată este de 4 mg iniţial, cu 2 mg după fiecare scaun liber pentru maximum 16 mg/zi.

FENTANIL

Când substituentul 4-fenil al meperidinei a fost înlocuit cu o 4-anilină cu o conexiune de azot, potenţa a crescut. Acest lucru a condus la dezvoltarea seriei de compuşi 4-anilidopiperidină văzută în Figura 24.9. Fentanilul (Sublimaze) a fost primul compus comercializat şi sa dovedit a fi de aproape 500 de ori mai puternic decât meperidina. Lipofilitatea ridicată a fentanilului ia dat un debut rapid, iar metabolismul rapid a dus la o durată scurtă de acţiune. Combinaţia dintre potenţă, debut rapid şi recuperare rapidă a condus la utilizarea fentanilului ca anestezic adjuvant. În plus faţă de formula injectabilă, fentanilul este disponibil într-un sistem transdermic unic (Duragesic). Această formulă este benefică pentru mulţi bolnavi de durere cronică care nu pot lua medicamente pe cale orală. Sistemul transdermic eliberează fentanil din plasturele rezervor de medicament în piele, formând un strat depozit. Fentanilul este apoi absorbit în circulaţia sistemică. Plasturii sunt înlocuiţi la fiecare 72 de ore, iar concentraţiile serice de fentanil pot fi menţinute relativ constante. Este, de asemenea, disponibilă o formă de acadea transmucoasă (Actiq) pentru durerea intensă numai la pacienţii cu cancer toleranţi la opioide.

Studiile SAR ale analgezicelor cu 4-fenilpiperidină au constatat că propionamida este lungimea optimă a lanţului. Adăugarea de grupări polare la carbonul 4-piperidină (CH_2OCH_3 în sufentanil şi alfentanil, $COOCH_3$ în remifentanil) creşte potenţa. Azotul piperidinic al fentanilului conţine un substituent fenetil care pare a fi lungimea corectă a lanţului pentru potenţa optimă. Studiile de andocare moleculară speculează că gruparea fenetil a fentanilului se leagă de o crăpătură între tM2 şi TM3 a receptorului ^-opioid. Acest model aliniază, de asemenea, azotul cationic al fentanilului cu Asp conservat, dar lasă buzunarul aromatic al inelului neocupat.88 Înlocuirea grupării V-fenetil cu bioizosteri a condus la dezvoltarea congenerilor de fentanil alfentanil, sufentanil şi remifentanil.

ALFENTANIL

Adăugarea unui metoxi metil pe 4-piperidină şi înlocuirea inelului fenetil cu o tetrazol-onă substituită cu etil a produs un compus cu aproximativ o pătrime până la o treime din potenţa fentanilului (Fig. 24.9). Deşi mai puţin puternic, are un debut mai rapid de acţiune, o durată mai scurtă de acţiune şi, prin urmare, un profil de siguranţă mai bun pentru utilizarea ca adjuvant anestezic. Amina piperidină are un pKa de 6,5 în comparaţie cu pKa al fentanilului de 8,4. Acest lucru are ca rezultat o proporţie mai mare de medicament unionizat pentru alfentanil care duce la o penetrare mai rapidă prin bariera hemato-encefalică şi, astfel, la începutul acţiunii.41 Alfentanil (Alfenta) este disponibil sub formă de injecţie IV pentru utilizare ca adjuvant analgezic pentru inducerea anesteziei generale şi pentru a menţine analgezia în timpul procedurilor chirurgicale generale.

SUFENTANIL

Sufentanilul (Sufenta) conţine acelaşi substituent 4 metoxi metil ca alfentanilul împreună cu o înlocuire izosterică a fenilului grupării fenetil cu un inel tiofen (Fig. 24.9). Compusul rezultat este de aproximativ 7 ori mai puternic decât fentanilul, cu un debut imediat al acţiunii şi un timp de recuperare similar în comparaţie cu fentanilul. Sufentanilul este

disponibil numai într-o formulare injectabilă şi este, de asemenea, utilizat ca adjuvant anestezic.

REMIFENTANIL

Remifentanilul (Ultiva) a fost conceput ca un „medicament uşor". Medicamentele moi sunt concepute pentru a se metaboliza rapid şi astfel au durate de acţiune ultrascurte. În locul inelului etil aromatic observat pe celelalte opioide piperidinice, remifentanilul are o grupare ester (Fig. 24.9). Această grupă esterică este metabolizată de esterazele din sânge şi ţesut la un metabolit slab activ (1:300-1:1000 potenţa remifentanilului).89 Coeficientul de partiţie n-octanol/apă al remifentanilului este 17,9. pKa al remifentanilului este de 7,07, prin urmare este predominant unionizat la pH fiziologic. Ambele proprietăţi sunt responsabile pentru distribuţia sa rapidă de-a lungul barierei hemato-encefalice (<1 minut). Hidroliza esterului duce la o recuperare rapidă (5-10 minute) independent de durata administrării medicamentului, funcţia renală sau hepatică. Farmacodinamica favorabilă a remifentanilului a condus la utilizarea acestuia pentru inducerea şi menţinerea anesteziei chirurgicale.

Difenilheptani

METADONA

Metadona (Dolofina) (Fig. 24.11) este un opioid sintetic aprobat pentru terapia analgezică şi pentru menţinerea şi tratamentul dependenţei de opioide. Metadona este comercializată ca

racemat, deşi activitatea opioidă rezidă în R-enantiomer (de 7-50 de ori mai puternic decât S-enantiomer). Metadona poate fi eliberată numai pentru tratamentul dependenţei de opioide printr-un program certificat de Administraţia Federală pentru Abuzul de Substanţe şi Serviciile de Sănătate Mintală. Metadona este un agonist al receptorilor ^ cu parametri farmacocinetici complexi şi foarte variabili. Biodisponibilitatea după administrare orală variază de la 36% la 100%. Volumul de distribuţie la starea de echilibru variază între 1,0 şi 8,0 L/kg. Metadona se leagă puternic de glicoproteina acidă a1 din plasmă (85%-90%), iar eliminarea t1/2 a variat între 8 şi 59 de ore. Gama largă de parametri duce la dificultăţi atunci când se încearcă trecerea de la un opioid la metadonă, fie pentru tratamentul durerii, fie pentru abuzul de substanţe. Dozele de metadonă şi programele de administrare trebuie să fie individualizate şi monitorizate îndeaproape. Metabolismul şi eliminarea metadonei conduc, de asemenea, la o mare variabilitate între pacienţi şi pot fi afectate de nivelurile genetice ale CYP, interacţiunile medicament-medicament şi pH-ul urinei (Fig. 24.12).90 Calea metabolică majoră a metabolismului metadonei este prin N-demetilarea la un produs instabil care se ciclează spontan pentru a forma inactivul dietil-13-etil-13-5-etil-13-5-etildineactiv. difenilpirolidină (EDDP). Rapoartele iniţiale au concluzionat că CYP3A4 a fost izoforma majoră responsabilă pentru această cale, dar rapoarte mai recente indică faptul că CYP2B6 este responsabil în primul rând pentru N-demetilarea.91-95.

Efectele adverse ale metadonei includ toate efectele opioide standard, inclusiv pupile constrânse, depresie respiratorie, dependenţă fizică, somnolenţă extremă, comă, stop

cardiac şi deces. În plus, au fost raportate prelungirea intervalului QT şi torsada vârfurilor. Prelungirea intervalului QT raportată pentru metadonă a fost observată şi în alt difenilheptan, levometadil sau levo-a-acetil-metadol (LAAM) (Orlaam) care a fost, de asemenea, utilizat pentru a trata dependenţa de opioide. Evenimentele adverse severe legate de inimă au dus la eliminarea LAAM de pe piaţa din SUA în 2003.

PROPOXIFENA

Majoritatea modificărilor structurale ale scheletului de metadonă au dus la compuşi cu potenţe opioide scăzute, astfel încât majoritatea acestor compuşi, cu excepţia LAAM, nu au fost dezvoltaţi. Propoxifenul este un derivat al metadonei comercializat în 1957 ca enantiomeric pur (2S, 3R)-4-(Dimetilamino)-3-metil-1,2,-difenil-2-butanol propionat (ester). Este doar aproximativ 1/10 mai puternic decât morfina ca un analgezic, dar păstrează toate aceleaşi efecte adverse ale opioidelor. O capsulă de propoxifen 65 mg are acelaşi efect analgezic ca 650 mg de aspirină sau 1.000 mg de acetaminofen, astfel că supradozele de propoxifen pot apărea dacă pacienţii nu respectă doza prescrisă. Între 1981 şi 1999, au fost raportate 2.110 decese accidentale din cauza propoxifenului. Propoxifenul şi toate produsele combinate cu propoxifen sunt enumerate folosind criteriile Beers ca medicamente de evitat la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani.96 Metabolismul propoxifenului contribuie, de asemenea, la potențialele pericole ale medicamentului. Propoxifenul este metabolizat prin N-demetilare pentru a forma norpropoxifen. S-a demonstrat că norpropoxifenul se acumulează în ţesuturile cardiace şi are ca rezultat cardiotoxicitate insensibilă la naloxonă.97 Acţiunea analgezică slabă şi riscul potențial pentru pacient îi fac pe unii practicieni în domeniul sănătăţii care pledează pentru eliminarea tuturor medicamentelor care conţin propoxifen de pe piaţă.98 Sarea clorhidrat este comercializată sub numele de Darvon; Este disponibil şi acetaminofen (Darvocet, Darvocet-N) şi un produs cu propoxifen, aspirină, cafeină.

Diverse

(+/-)Tramadol

TRAMADOL

Tramadolul (Ultram) este un agent analgezic cu multiple mecanisme de acţiune. Este un ^-agonist slab cu aproximativ 30% din efectul analgezic antagonizat de antagonistul opioid naloxonă. Folosit la dozele recomandate, are efecte minime asupra ritmului respirator, ritmului cardiac, tensiunii arteriale sau timpilor de tranzit GI. Din punct de vedere structural, tramadolul seamănă cu codeina cu inelul B, D şi E îndepărtat. Producătorul afirmă că pacienţii alergici la codeină nu ar trebui să primească tramadol, deoarece aceştia pot prezenta un risc crescut de reacţii anafilactice.99 Tramadolul este sintetizat şi comercializat ca amestec racemic a două ([2s, 3S] [-] şi [2R, 3R] [+]) dintre cei patru enantiomeri posibili (+) de 100 de ori mai puternic (+) de 100 de ori mai mult decât de 100 de ori mai puternic. enantiomer; cu toate acestea, tramadolul racemic prezintă o

tolerabilitate îmbunătăţită.101,102 Inhibarea recaptării neurotransmiţătorilor este, de asemenea, responsabilă pentru o parte din activitatea analgezică, cu enantiomerul (-) responsabil în primul rând pentru recaptarea norepinefrinei şi enantiomerul (+) responsabil pentru inhibarea recaptării serotoninei. un agonist opioid mai puternic, având afinitate de 200 de ori mai mare pentru receptorul opioid decât compusul de bază. Iniţial, tramadolul a fost comercializat ca fără dependenţă, iar un studiu de urmărire de 3 ani a arătat că potenţialul de abuz este foarte scăzut, dar nu zero. Majoritatea consumatorilor de tramadol au abuzat de medicamente opioide în trecut.104 Atât enantiomerii tramadolului, cât şi metabolitul principal O-demetilat sunt proconvulsivi, iar tramadolul nu trebuie utilizat la pacienţii cu un prag convulsivant scăzut, inclusiv la pacienţii cu epilepsie.101

Agonist/Antagonist mixt

NALBUFINĂ

Nalbufina (Nubain) este structural un membru al clasei de compuşi ai fenantrenului şi seamănă cu oximorfona cu o grupare ciclobutil metil pe azot, echivalentă cu substituţia naloxonei. A fost introdus în 1979 ca agonist/antagonist cu speranţa de a deveni un calmant eficient al durerii cu potenţial redus de abuz. Deşi potenţialul de abuz al nalbufinei este scăzut, nu este zero, iar raportări tot mai mari de diversiune şi abuz pot fi găsite în literatura de specialitate şi pe Internet.105 La doze parenterale mici (<0,5 mg), are o potenţă analgezică de aproximativ două treimi faţă de cea a morfinei şi are un grad similar de depresie respiratorie. Cu toate acestea, creşterea dozelor peste 30 mg nu produce o depresie respiratorie suplimentară.106 Biodisponibilitatea orală a nalbufinei este de numai 12%, iar medicamentul este comercializat doar ca injectabil.107 Au fost depuse brevete pentru o formulare orală cu eliberare prelungită şi este în prezent în faza II de testare.108. Activitatea receptorului k şi a antagonistului la receptorul ^.109 Studiile clinice au arătat că nalbufina şi agoniştii K în general pot avea o activitate analgezică mai bună la pacientele de sex feminin în comparaţie cu pacienţii de sex masculin. Nalbufina poate avea, de asemenea, un rol în tratarea pruritului indus de opioide, deoarece poate inversa pruritul fără a inversa efectul analgezic atunci când este utilizată în doze mici. Nalbufina este comercializată ca injectabil (10 şi 20 mg/mL). Doza uzuală este de 10 mg administrată subcutanat, intramuscular sau intravenos la intervale de 3 până la 6 ore, cu o doză zilnică maximă de 160 mg.

butorfanol

BUTORFANOL

Din punct de vedere structural, butorfanolul este un morfinan şi are aceeaşi grupare ciclobutil metil pe azot ca şi nalbufina. Ca şi nalbufina, butorfanolul este un agonist la receptorul k, dar la receptorul ^, butorfanolul este atât un agonist parţial, cât şi un antagonist.111 Afinitatea pentru receptorii opioizi in vitro este de 1:4:25 pentru receptorii fx-, 8- şi, respectiv, K. butorfanol proprietăţile sale analgezice şi este, de asemenea, responsabil pentru efectele adverse ale SNC, cum ar fi halucinaţii, psihoze şi reacţii paranoide. Butorfanolul se leagă de receptorii ^ ca agonist parţial, iar administrarea la oameni menţinută pe agonişti ^ ^ cu potenţă ridicată, cum ar fi morfina, poate precipita sevrajul. S-a descoperit că butorfanolul produce convulsii la maimuţele lipsite de morfină, dependente de morfină.112

Injecţia parenterală este utilizată pentru durerea moderată până la severă asociată cu procedurile ortopedice, chirurgia obstetricală şi arsurile. Doza recomandată este de 1 mg IV sau 2 mg intramuscular (IM) la fiecare 3 până la 4 ore, după cum este necesar. Studiile timpurii au propus un „efect de plafon" pentru antinocicepţia butorfanolului şi efectul deprimant respirator. Mai recent, Comitetul de experţi al OMS pentru dependenţa de droguri a efectuat o analiză critică a butorfanolului şi nu a găsit niciun efect de plafonare asupra efectului depresiv respirator al butorfanolului parenteral la maimuţe şi oameni.112 Preparatul nazal (Stadol NS) este un analgezic eficient pentru ameliorarea durerii moderate până la severe, cum ar fi atacurile de migrenă, durerea dentară sau alte opioide, acolo unde este adecvată. Sprayul nazal se administrează 1 mg (1 pulverizare într-o nară) cu un spray suplimentar 60 până la 90 de minute mai târziu dacă nu se obţine o ameliorare adecvată a durerii. Depresia respiratorie nu este o problemă cu dozele normale de preparat nazal, dar efectele secundare ale SNC sunt aceleaşi cu butorfanolul parenteral. Raportările crescute de abuz şi dependenţă de spray nazal au determinat FDA să schimbe produsul într-un medicament din Lista IV în 1997.

buprenorfina

BUPRENORFINA

Buprenorfina este un opiaceu semisintetic, foarte lipofil, derivat din tebaină. Farmacologic, este clasificat ca un mixt ^-agonist/antagonist (un agonist parţial) şi un antagonist k slab. Are o afinitate mare pentru receptorii ^ (de 1.000 de ori mai mare decât morfina) şi o rată lentă de disociere care duce la o durată lungă de acţiune (6-8 ore).113 La dozele recomandate, acţionează ca agonist la nivelul receptorului ^ cu aproximativ 0,3 mg IV echianalgezic la 10 mg morfină IV. Un studiu la oameni a constatat că buprenorfina prezintă un efect de plafon asupra depresiei respiratorii, dar nu efectul analgezic într-un interval de doze de 0,05 până la 0,6 mg.114 În practică, acest lucru face din buprenorfina un opiaceu mai sigur (când este utilizată singură) decât agoniştii ^ puri. Au fost raportate relativ puţine decese din cauza supradozajului cu buprenorfină (când este utilizată singură).113 Legarea

strânsă a medicamentului de receptor a condus, de asemenea, la rapoarte mixte privind eficacitatea utilizării naloxonei pentru a inversa depresia respiratorie. În studiile la animale, dozele normale de antagonist pur naloxonă nu au putut elimina buprenorfina de la nivelul receptorului şi a precipitat retragerea. Într-un studiu uman conceput pentru a precipita sevrajul de la buprenorfină, a fost utilizată o doză de naloxonă (medie = 35 mg) de 100 de ori doza necesară de obicei pentru a precipita sevrajul la subiecţii dependenţi de metadonă. Pentru comparaţie, ar fi necesare aproximativ 0,3 mg, 4 mg, 4 mg şi 10 mg de naloxonă pentru a precipita sevrajul de heroină, butorfanol, nalbufină sau, respectiv, pentazocină.115

Profilul farmacologic şi farmacocinetic unic al buprenorfinei a făcut din aceasta un medicament de interes pentru tratamentul dependenţei de opioide. Primul studiu al buprenorfinei în acest scop a fost publicat în 1978 şi a confirmat că buprenorfina era o alternativă acceptabilă la metadona pentru dependenţi şi că bloca efectele unor doze mari mari de morfină timp de cel puţin 24 de ore.116 Studiile clinice timpurii au arătat că biodisponibilitatea orală a buprenorfinei a fost scăzută din cauza metabolismului intestinal şi al liverului. Prin urmare, a fost dezvoltată o formulare sublinguală (SL) (Subutex) care ar ocoli acest metabolism. Tableta SL are o biodisponibilitate de 55%, dar variază foarte mult de la indivizi.116 SL buprenorfină este disponibilă şi în combinaţie cu naloxonă (Suboxone) în cantitate suficientă (25% din doza de buprenorfină) pentru a descuraja zdrobirea şi injectarea tabletei SL. SL naloxona este biodisponibilă în proporţie de 0% până la 10% şi nu modifică absorbţia sau acţiunea buprenorfinei SL. Întreruperea bruscă a buprenorfinei administrate cronic produce simptome de sevraj la opiacee uşoare până la moderate, cu un vârf între 3 şi 5 zile după ultima doză de buprenorfină. Aceste simptome nu necesită intervenţie terapeutică. Suboxone şi Subutex sunt primele medicamente aprobate pentru tratamentul dependenţei de opiacee la cabinet, în conformitate cu Legea pentru tratarea dependenţei de droguri din 2000. Farmacistii din SUA pot elibera aceste medicamente numai atunci când sunt prescrise de medici care îndeplinesc criterii speciale de pregătire şi sunt înregistraţi la Centrul pentru Tratarea Abuzului de Substanţe, o componentă a Serviciilor de Administrare a Abuzului de Substanţe şi a Sănătăţii Mentale. Un plasture transdermic de buprenorfină este disponibil în afara Statelor Unite pentru utilizare în durerea cronică.117 Acest produs este în prezent în curs de studii clinice de fază III în Statele Unite.

Buprenorfina este metabolizată oxidativ prin V-dealchilare de către CYP3A4 hepatic şi într-o măsură mai mică CYP2C8 la metabolitul activ norbuprenorfină. Atât metabolitul părinte, cât şi metabolitul principal suferă glucuronidare la poziţia fenolic-3. Metaboliţii minori includ hidroxilarea inelului aromatic al buprenorfinei şi norbuprenorfinei la un loc nespecificat.118

Antagonişti opioizi

NALTREXONE

Naltrexona (Fig. 24.13) este un antagonist opioid pur la toate subtipurile de receptori opioizi cu cea mai mare afinitate pentru receptorul ^. Naltrexona este biodisponibilă oral şi

blochează efectele agoniştilor opiacee timp de aproximativ 24 de ore după o doză unică de 50 mg. Nu produce efecte agoniste opioide şi este lipsită de orice acţiune intrinsecă, altele decât blocarea receptorilor opioizi. Teoretic, ar trebui să funcţioneze bine pentru a trata dependenţa de opioide, dar în practica clinică, pacienţii au arătat o complianţă slabă şi rate ridicate de recădere. Naltrexona a fost, de asemenea, studiată pentru a trata dependenţa de alcool cu rezultate mixte. Pentru a rezolva problemele de conformitate şi pentru a elimina în mod eficient „alegerea" de a lua antagonistul, naltrexona a fost dezvoltată într-o formulare de microsferă injectabilă cu eliberare prelungită pentru injectare IM o dată pe lună (Vivitrol). Această formulare oferă concentraţii plasmatice la starea de echilibru de naltrexonă de trei ori până la patru ori mai mari decât doza orală de 50 mg de 4 ori pe zi.119 În prezent, Vivitrol este indicat numai pentru tratamentul dependenţei de alcool. O revizuire Cochrane a găsit dovezi insuficiente din studiile controlate randomizate pentru a evalua eficacitatea acesteia pentru tratarea dependenţei de opioide.120 În prezent, studiile clinice de fază II şi III sunt efectuate pentru tratarea dependenţei de opioide cu o formă de granule implantabile de naltrexonă.

Sistemul CYP450 nu este implicat în metabolismul naltrexonei. Naltrexona este redusă la antagonistul activ 6-jB-naltrexol de către dihidrodiol dehidrogenază, o enzimă citosolică. Naltrexona are un avertisment cutie neagră, deoarece are potenţialul de a provoca leziuni hepatocelulare atunci când este administrată în doze excesive.119

NALOXONĂ

Naloxona (Narcan) (Fig. 24.13) este un antagonist pur la toate subtipurile de receptori opioizi. Din punct de vedere structural, seamănă cu oximorfona, cu excepţia faptului că gruparea metil de pe azot este înlocuită cu o grupare alil. Această modificare structurală minoră păstrează afinitate mare de legare la receptor, dar nu are activitate intrinsecă. Este utilizat pentru a inversa efectele deprimante respiratorii ale supradozelor de opioide.

Naloxona se administrează intravenos cu un debut de acţiune în 2 minute. Deoarece este în competiţie cu opioidul pentru situsurile receptorilor, doza şi frecvenţa administrării vor depinde de cantitatea şi tipul de narcotic care este antagonizat. Supradozajele de opioide cu acţiune prelungită (metadonă) pot necesita mai multe doze IV de naloxonă sau perfuzii continue. Nou-născuţii născuţi din mame expuse la opiacee li se poate administra naloxonă IV la naştere pentru a inversa efectele opiaceelor.

Au fost efectuate foarte puţine studii de metabolism asupra naloxonei, deşi principalul metabolit găsit în urină este naloxona-3-glucuronida.121,122.

NALMEFENE

Nalmefene (Revex) este un antagonist opioid pur care este analogul 6-metilen al naltrexonei. Este disponibil ca soluţie pentru administrare IV, IM sau subcutanată (SC) pentru a inversa efectele opioidelor după anestezie generală şi în tratamentul supradozajului. Are o acţiune mai lungă decât naloxona, dar în rest are un profil farmacodinamic şi metabolic similar (3-glucuronidare). Nalmefenul are o biodisponibilitate

orală mai mare (aproximativ 40%)123 decât naloxona sau naltrexona şi este în prezent investigat ca tratament oral pentru jocurile de noroc patologice124 şi abuzul de alcool.125.

METILNALTREXONĂ

Metilnaltrexona (Relistor) este forma metilată, cuaternară, a naltrexonei (Fig. 24.13). Azotul încărcat permanent împiedică medicamentul să traverseze bariera hemato-encefalică. Astfel, acţionează doar ca un antagonist la receptorii opioizi periferici. Relistor a fost aprobat în aprilie 2008 pentru a trata constipaţia indusă de opioide la pacienţii care primesc îngrijiri paliative. Se administrează sub formă de injecţie SC o dată la două zile.

O ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDALE

AINS, inclusiv aspirina şi acetaminofenul, două dintre cele mai vechi medicamente pentru durere, sunt printre cele mai prescrise medicamente la nivel mondial pentru tratarea artritei reumatice şi a altor boli inflamatorii degenerative ale articulaţiilor. iritaţie şi sângerare, disfuncţie trombocitară, afectare a rinichilor şi bronhospasm.126-129

Cu excepţia acetaminofenului (Tylenol) şi a noilor medicamente „coxibs", AINS convenţionale (denumite în mod obişnuit medicamente asemănătoare aspirinei), au profiluri terapeutice şi efecte secundare foarte asemănătoare. AINS convenţionale îşi exercită acţiunea terapeutică prin inhibarea a două izoforme ale ciclooxigenazei (COX-1, izoenzima constitutivă şi COX-2, izoenzima inductibilă), care este enzima limitatoare de viteză responsabilă de biosinteza prostaglandinelor proinflamatorii (PG), cum ar fi PGD2, PGD2 şi PGD2, modulând PGD2F2. transmiterea durerii, atenuarea inflamaţiei şi reducerea febrei.127,128 Ele produc, de asemenea, reacţii adverse nedorite, cum ar fi sângerare gastro-intestinală, ulceraţii sau insuficienţe renale prin blocarea aceloraşi ciclooxigenaze responsabile de sintetizarea PG-urilor care modulează activitatea trombocitelor (TXA2 şi PGI2), secreţia acidă gastrică şi fluxul de PGI şi citoprotecţia renală (2PGE2) şi renală. (PGE2).128-132

La începutul anului 1990, Vane şi colab.133,134 au emis ipoteza că efectele secundare nedorite ale AINS convenţionale sunt rezultatul inhibării izoenzimei COX-1, în timp ce efectele terapeutice sunt legate în principal de acţiunea lor inhibitoare asupra izoenzimei COX-2 inductibile. Această ipoteză a stimulat dezvoltarea extinsă a medicamentelor şi introducerea grăbită pe piaţă a multor inhibitori selectivi de COX-2 sau medicamente coxibs.130,135 Cu toate acestea, toate medicamentele coxibs comercializate, cu excepţia celecoxibului (Celebrex), primul medicament COX-2 aprobat de FDA în 1998, au fost retrase de pe piaţa riscului, în special a riscului cardiovascular sau a unui atac de cord. pacienţi cardiaci.136 Studiile clinice recente au plasat toate AINS sub supraveghere pentru riscul lor cardiovascular potenţial, astfel încât trebuie evitată utilizarea fără discernământ a oricăror AINS, inclusiv naproxen, la pacienţii cardiaci.135-137.

Mecanismul de acţiune şi efectele secundare induse de AINS

Pentru aspirină şi multe dintre AINS convenţionale, în ciuda utilizării lor la nivel mondial ca medicamente pentru durere timp de peste un secol, mecanismul lor de acţiune nu a fost complet cunoscut până în 1971, când Vane a identificat prima dată ciclooxigenazele ca ţinte moleculare. PG-uri.

PG-urile sunt molecule de scurtă durată, asemănătoare lipidelor, care joacă un rol vital în modularea multor funcţii fiziologice şi patofiziologice importante, inclusiv durerea, inflamaţia, secreţia de acid gastric, vindecarea rănilor şi funcţia renală. Ele sunt biosintetizate printr-o cale de ciclooxigenază specifică ţesuturilor (COX-1 sau COX-2), fie în funcţie de necesităţi (în mare parte prin izoenzima COX-1), fie prin izoenzima COX-2 indusă şi supraexprimată din cauza unei leziuni, inflamaţii sau infecţii. biosinteza acestor PG din acidul arahidonic (AA) (5,8,11,14- acid eicosatetraenoic), un acid gras polinesaturat eliberat din fosfolipidele membranare prin acţiunea fosfolipazei A2, este prezentată în Figura 24.14.

După cum sa menţionat mai devreme, toate clasele de AINS inhibă puternic sinteza prostaglandinelor în diferite ţesuturi, în special la locul leziunii sau inflamaţiei tisulare. Această inhibare are loc în stadiul ciclizării oxidative a AA, catalizată de enzima limitatoare de viteză, ciclooxigenază (sau PGH sintetaza), la hidroperoxi-endoperoxid (prostaglandina G2, PGG2) şi reducerea ulterioară a acestuia la intermediarul cheie, prostaglandina H2 (PGH2) necesară pentru toate biosantezicele138.

Blocarea producţiei de PGH2, împiedică astfel conversia sa ulterioară, prin sintetaze sau izomeraze de prostaglandin terminale specifice ţesutului, în diferite PG active biologic.

Fosfolipidele membranare

Leucotriene
(SRS-A)

Inhibat de AINS

Două izozime (COX-1, forma constituită şi COX-2, forma inductibilă)

PGI2

Sinteza PGI

Ciclooxigenaza

O

O

R

PGG2, R = OOH

PGH2, R = OH

COOH

PGE sintaza

PGF sintază

TXA sintaza

TXA2 I

PGD sintaza

PGD2 I

PGF2cc I

pag2

Figura 24.14 • Conversia acidului arahidonic în prostaglandine.

inclusiv PGE2, PGD2, PGF2a, PGI2 (prostaciclină) şi tromboxan A2 (TXA2) (Fig. 24.14).138,139.

Printre PG-urile sintetizate prin acţiunea izoenzimelor COX-1 sau COX-2, PGI2 şi PGE2 produse la locul leziunii (prin izoenzima COX-2 în celulele inflamatorii, cum ar fi monocitele şi macrofagele) şi, de asemenea, în creier, sunt cunoscute că joacă un rol dominant în mediarea inflamaţiei şi inducerea hiperanalgiilor lor. Izoenzima COX-1) şi în tubii renali (prin izoenzimele COX-1 şi COX-2), este esenţială pentru a oferi acţiune citoprotectoare pentru restabilirea integrităţii mucoasei stomacului şi menţinerea funcţiilor renale într-un rinichi altfel compromis ca urmare a insultei constante. Eliberarea mediată de histamină a acidului gastric din celulele parietale, în timp ce blocarea sintezei PGI2 şi PGE2 în celulele epiteliale din mucoasa stomacului împiedică, de asemenea, acţiunea acestora asupra biosintezei şi eliberarea de bicarbonat şi gel mucos, necesar cu disperare pentru a repara daunele rezultate din eroziunea cauzată de acidul gastric şi de alţi agenţi agresivi. fi surprinzător să observăm că ulcerele gastrice induse de AINS pot fi prevenite clinic numai prin administrarea concomitentă de misoprostol, un analog stabil de PGE, dar nu cu antagoniştii H2 ai histaminei, sucralfatul sau cu orice inhibitori ai pompei de protoni, cum ar fi omeprazolul. insuficienţă, se bazează pe acţiunea PGI2 şi PGE2 pentru a restabili fluxul sanguin renal normal. Astfel, utilizarea AINS (atât inhibitori de COX-1 cât şi COX-2) va creşte riscul de ischemie renală şi de aceea este contraindicată la aceşti pacienţi.129

Cititorii ar trebui să consulte capitolul 26 al acestui text despre „Prostanglandine, leucotriene şi alte eicosanoide" pentru o discuţie detaliată despre PG, funcţiile lor fiziologice şi patofiziologice şi receptorii PG corespunzători.

Relaţiile structură-activitate ale AINS

Este bine stabilit că potenţa terapeutică a AINS convenţionale este în mare măsură corelată cu capacitatea lor de a induce toxicitatea GI superioară.127 Dar, sunt toate AINS, altele decât coxibs, la fel de eficiente în tratamentul durerii şi inflamaţiei? O anumită perspectivă ar putea fi găsită prin explorarea modului în care aceste clase de medicamente diverse din

punct de vedere chimic se leagă de ţintele lor moleculare (adică, selectivitatea lor pentru COX-2 faţă de COX-1).140 Astfel, profilul beneficiu/risc al AINS individuale, reflectat de selectivitatea lor COX, poate fi mai relevant din punct de vedere clinic pentru prezicerea riscului de complicaţii gastrointestinale. Tabelul 24.1 rezumă câteva medicamente reprezentative din diferite clase de AINS cu zilnic recomandate

dozele şi riscurile lor relative de complicaţii hemoragice ale ulcerului peptic.130,141,142.

STRUCTURA ENZIMATICĂ A CICLOOXIGENAZELOR

Ciclooxigenazele (COX-1 şi COX-2) sunt proteine conţinând hem, legate de membrană, care împărtăşesc un grad ridicat de identitate de secvenţă şi au, de asemenea, o topografie a situsului activ foarte asemănătoare. a diferenţelor lor structurale în următoarea discuţie (adică, Arg-106 real al COX-2 uman [hCOX-2] este numerotat ca Arg-120).143 Atribuţiile reale de hCOX-2 pentru aceste reziduuri sunt furnizate în paranteze.

Astfel, în ciuda asemănării lor, situsul activ pentru hCOX-2 este cu aproximativ 20% mai mare decât situsul de legare a COX-1 datorită înlocuirii lui Ile-523 în COX-1 cu un Val-523 mai mic în hCOX-2 (Val-509). între izoenzime (adică, Ile-523 în COX-1 şi Val-509 în hCOX-2). Izoenzima hCOX-2 are un buzunar lateral hidrofil suplimentar, accesibil pentru legarea medicamentului, extins din buzunarul principal de legare.143 Mărimea şi natura acestui buzunar lateral hidrofil pentru legarea în hCOX-2 este rezultatul substituţiilor ulterioare Ile-434 şi His-513 în COX-1 cu un Val-434 mai mic (Val mai mult 420 Arg) şi un hCOX-2. (Arg-499 în hCOX-2).146 Astfel, nu este surprinzător faptul că acest reziduu bazic de aminoacid din hCOX-2 (Arg-499) poate oferi o interacţiune suplimentară de legare pentru inhibitorii selectivi de COX-2, cum ar fi celecoxib.144 Deşi există doar o cantitate foarte limitată de date publicate care arată modul în care substratul, substraturile, dublează poziţia relativă a ciclului, bioxigenul în AA la locul activ, propus de Gund şi Shen pe baza analizei conformaţionale a indometacinei şi a altor AINS convenţionale, este încă valabil în prezent.147

Interesant, Arg-120 (Arg-104 în hCOX-2) este singurul reziduu de aminoacid încărcat pozitiv din site-ul activ COX, la un capăt al site-ului activ, aşa cum este descris de Luong144,148 şi este responsabil pentru legarea, printr-o interacţiune ionică, cu anionul carboxilat al substratului (AAID) sau NSAID convenţional. Reziduul de aminoacid Tyr-385 (Tyr-371 în hCOX-2) este situat la capătul opus al situsului activ COX şi se crede că serveşte drept reziduu catalitic pentru activarea oxigenului molecular şi adăugarea sa iniţială la legătura dublă A11 a substratului pentru a forma PGG2.143-148 prezenţa unui reziduu de aminoacid. (Ser-516 în hCOX-2) se crede că este implicat numai în inactivarea ireversibilă prin acţiunea aspirinei şi a AINS, dar nu contribuie la nicio legare de substrat.143

LEGAREA AINS DE CICLOOXYGENAZĂ

Majoritatea AINS posedă un acid carboxilic liber (COOH) pentru o interacţiune ionică cu reziduul de arginină încărcat pozitiv la locul activ al ciclooxigenazelor (adică, Arg-120 în COX-1 sau Arg-106 în izoenzimele COX-2). Această porţiune acidă este legată în continuare

de un inel aromatic (sau heteroaromatic) pentru legarea fie la regiunile de legare cu dublă legătură A5, fie la regiunile de legare dublă A8 şi un centru suplimentar de lipofilitate sub forma unui lanţ alchil (de exemplu, ibuprofen) sau un inel aromatic suplimentar (de exemplu, indometacină) pentru legarea la regiunea dublă legătură A11.

Un model ipotetic de legare pentru indometacină şi analogi înrudiţi la izoenzima COX-1 este prezentat în Figura 24. 15-A, bazat pe datele cristalografice şi SAR găsite în literatură. regiunile se face din presupunerea că o conformaţie preferată, cu energie mai mică, a indometacinei este esenţială pentru legarea sa la izoenzimele COX147 şi faptul că această orientare permite, de asemenea, poziţionarea corectă a oxigenului carbonil amidă pentru posibile interacţiuni de legare la Ser-530 şi gruparea 5-metoxi la Ser-355 la locul activ al enzimelor.

Un sprijin suplimentar pentru acest model poate fi obţinut din observaţia că izomerul (Z) al sulindacului, un analog izoster al indometacinei, este mult mai puternic decât izomerul (E) corespunzător şi din faptul că înlocuirea grupării 5-metoxi cu un atom de fluor de pe inelul indolic sporeşte şi mai mult acţiunea sa analgezică, deoarece există un spaţiu limitat mai mult,149.

legându-se fie în jurul Leu-384, fie în Ile-523 (adică, ambele în jurul regiunii de legare cu dublă legătură A11), nu este surprinzător să vedem o conversie uşoară a indometacinei dintr-un inhibitor COX neselectiv într-un inhibitor COX-2 puternic şi foarte selectiv, cu doar o simplă înlocuire a p-clorului cu o poziţie mai mare a atomului de bromin sau a unei adiţii mai mari a atomului de clor sau a atomului de clor. a grupului Np-clorobenzoil raportat de Kalgutkar şi colab.150 Această observaţie poate explica de ce a fost raportat un risc mai mic de complicaţii gastrointestinale cu sulindac decât cu indometacin, deoarece necesită activare metabolică, prin reducerea fragmentului său voluminos de sulfoxid într-o sulfură de metil mult mai mică pentru legarea în buzunarul Leu-384. Faptul că rinichii posedă un nivel ridicat de monooxigenaze care conţin flavină pentru dezactivarea metabolitului activ al sulindacului înapoi în sulfoxidul sau sulfona sa inactivă, a oferit în continuare dovezi pentru acest model de legare.149,151.

Cu acest model de legare, este, de asemenea, posibil să vedem de ce potenţa terapeutică relativă a AINS convenţionale şi capacitatea lor de a induce complicaţii gastro-intestinale este de ordinea: indometacin > ketoprofen — diclofenac > naproxen > ibuprofen. Ibuprofenul este cel mai puţin puternic, deoarece se poate lega doar de regiunea A5-legătură dublă cu interacţiuni suplimentare slabe van der Waals de regiunea A11-legătură dublă. Naproxenul este puţin mai activ decât ibuprofenul, deoarece inelul său de naftalenă, izosteric cu inelul indolic, poate interacţiona atât cu regiunile cu dublă legătură A5- cât şi cu A8. Ketoprofenul şi diclofenacul sunt puţin mai puţin puternice decât indometacina din cauza absenţei unui inel suplimentar pentru legarea fie la regiunile cu dublă legătură A5- sau A8.

LEGAREA CELECOXIBULUI DE ISOZIMA COX-2

Modelul ipotetic de legare pentru legarea celecoxibului, singurul inhibitor selectiv de COX-2 de tip „coxibs” prezentat în Figura 24.15B, este pur speculativ, bazat numai pe datele de legare cristalografică raportate pentru SC-558 (analogul p-bromofenil al celecoxibului) cu COX-2 murin, cu izoenzima COX-2, selectivitate către izoenzima COX-14-COX. izoenzima este cel mai probabil rezultatul extinderii fragmentului sulfonamidic în buzunarul de legare hidrofilă suplimentară, înconjurat de His-90 (His-76 în hCOX-2) şi Arg-513 (Arg-499 în hCOX-2). Deschiderea acestui buzunar suplimentar pentru legare este rezultatul înlocuirii Ile-523

Capitolul 24 1 Analgezice 795 în COX-1 cu un reziduu de valină mai mic (Val 509 în hCOX-2). Trebuie subliniat că un buzunar hidrofil similar există în izoenzima COX-1, dar este inaccesibil din cauza reziduului mai voluminos de Ile-523 care păzeşte intrarea în acest buzunar lateral al izoenzimei COX-1 (vezi Fig. 24.15-A).

Rapoartele de selectivitate COX-2/COX-1, estimate de diferite grupuri de cercetare, pot fi destul de diferite (de exemplu, raportul de selectivitate raportat pentru celecoxib variază între 0,003-0,7; pentru piroxicam, intervalul este 3,3-600). Astfel, rapoartele de selectivitate incluse în Tabelul 24.1, obţinute dintr-un astfel de studiu, sunt valabile doar pentru compararea diferenţelor dintre aceste AINS. Mai mult, recenzii recente care compară SAR între diferitele clase structurale de inhibitori ai COX-2 au indicat că există puţin sau deloc un farmacofor comun necesar pentru selectivitatea lor COX-2, dar modificări minore în cadrul tipului de structură, în ceea ce priveşte forma moleculară, lipofilitatea, densitatea electronică, flexibilitatea, polaritatea şi proprietăţile de legare a hidrogenului, pot avea toate efectele sale drastice ale selectivităţii COX2153.

PIROXICAM ŞI MELOXICAM: DIFERENŢA ÎN SELECTIVITATEA LOR COX

Piroxicamul şi meloxicamul au caracteristici structurale aproape identice, dar au, de asemenea, o diferenţă de cel puţin nouă ori în selectivitatea meloxicamului faţă de izoenzima COX-2 şi o diferenţă şi mai mare în riscurile lor relative pentru complicaţii gastro-intestinale (adică, piroxicamul are cel mai mare risc dintre AINS, în timp ce meloxicamul are foarte puţine efecte secundare sau deloc) (Tabel). O comparaţie mai atentă a structurii lor (Fig. 24.16), totuşi, nu dezvăluie niciun motiv aparent pentru aceste diferenţe, fie ca dimensiune, lipofilitate sau proprietăţi electronice, între gruparea 2-piridil (în piroxicam) şi gruparea 5-metil-2-tiazoil (meloxicam) care le poate modifica capacitatea de a lega izoenzimele COX. Este puţin probabil ca aceste diferenţe drastice în selectivitatea lor COX, în special toxicitatea GI indusă de medicament, să se datoreze exclusiv legării moleculelor părinte cu astfel de modificări minore în structurile lor. Astfel, diferenţele observate, în special diferenţele dintre efectele secundare GI induse de medicamente, ar putea fi atribuite implicării unui metabolit activ al piroxicamului şi/sau meloxicamului?

Metabolizarea piroxicamului în metabolitul său activ principal, 5’-hidroxipiroxicam şi meloxicam în

Figura 24.15 • Modele ipotetice de legare a indometacinei la COX-1 şi celecoxibului la COX-2. A. Legarea AINS convenţional, indometacin, la locul activ al COX-1; B. Legarea celecoxibului, un inhibitor selectiv de COX-2 la locul activ al COX-2 cu hărţi cristalografice sugerate de Luong şi colab. (Flexibilitatea situsului de legare a AINS în structura ciclooxigenazei-2 umane. Nat. Struct. Biol. 1996;3:927-933)

Tyr-371

B

CYP2C9

Piroxicam

5'-hidroxipiroxicam

5’-Hidroximetilmeloxicam, R = CH2OH, **Figura 24.16 • Metabolismul**

5'-carboximeloxicam, R = COOH piroxicam şi meloxicam.

Metaboliţii 5’-hidroxi-metilmeloxicam şi 5’-carboximeloxicam sunt prezentaţi în Figura 24.16.154-156 Astfel, cu interacţiunea de legare propusă a indometacinei descrisă mai devreme (Fig. 24.15), este rezonabil să presupunem că gruparea piridil a piroxicamului va fi grupa metabolică activă directă a 5'piridului-hidroxilic al acestuia. se leagă de regiunea de legare cu dublă legătură A11 (în special metabolitul activ cauzat de o legătură H suplimentară la restul Tyr-385), într-un mod similar cu gruparea Np-clorobenzoil a indometacinei. Acest lucru ar permite, de asemenea, grupării OH a porţiunii de enol carboxamidă acidă a piroxicamului sau metabolitului său activ să se poziţioneze pentru legarea la restul Ser-530 al izoenzimei COX-1. Cu toate acestea, o interacţiune similară de legare a metaboliţilor activi ai meloxicamului, în special metabolitul 5'carboxy, la locul activ al izoenzimei COX-1 poate să nu fie posibilă, deoarece se va reorienta pentru o interacţiune ionică mai puternică cu Arg-120 a izoenzimei COX-1. Astfel, ele se pot potrivi numai în situsul activ al izoenzimei COX-2, deoarece legarea unui fragment acid la Arg-106 în situsul activ al izoenzimei COX-2 se crede că joacă un rol mai mic în acţiunea inhibitoare a inhibitorilor selectivi COX-2, cum ar fi celecoxib152 (adică, cea mai acidă porţiune este extinsă în pocketul lateral al sulfonamidei). Arg-106).

ASPIRINĂ ŞI SELECTIVITATEA SA COX-1

Aspirina modifică covalent izoenzimele COX-1 şi hCOX-2 prin acetilarea grupării OH a Ser-530 în COX-1 şi Ser-516 în izoenzimele hCOX-2. Acest lucru este posibil printr-o atracţie ionică între anionul carboxilat al aspirinei şi cationul arginină al Arg-120 în COX-1 (sau Arg-106 în hCOX-2), poziţionând astfel gruparea acetil a aspirinei pentru acetilarea izoenzimelor COX. Chiar dacă ambele izoenzime COX sunt acetilate ireversibil de către aspirină, acetilarea Ser-530 blochează total accesibilitatea substratului AA de a pătrunde în situsul activ, în timp ce un hCOX-2 acetilat este încă capabil să formeze o cantitate semnificativă de PGG2.143. Astfel, aspirina, dintre toate, prezintă cea mai mare selectivitate

faţă de izoenzima NSAID convenţională, cea mai ridicată selectivitate pentru COX. în special izoenzima COX-1 prezentă în trombocite.

Aspirină şi derivaţi ai acidului salicilic

Aspirina şi salicilaţii au fost printre primul grup de AINS introduse în medicină pentru utilizarea lor ca analgezice pentru ameliorarea durerii şi ca antipiretice pentru a reduce febra.157 Încă din 1763, reverendul Edward Stone din Chipping Norton din Oxfordshire, Anglia a raportat folosirea scoarţei de salcie uscată enoriaşilor care sufereau de febră. scoarţa a fost izolată de Leroux, în 1827 şi numită salicină, care este un acid salicilic care conţine glicozidă. După aceste descoperiri, Cahours (1844) a obţinut acid salicilic din ulei de iarnă (salicilat de metil), iar Kolbe şi Lautermann (1860) l-au preparat sintetic din fenol. Salicilatul de sodiu a fost introdus în 1875 de către Buss, urmat de introducerea salicilatului de fenil de către Nencki în 1886. Aspirina, sau acidul acetilsalicilic, a fost preparat pentru prima dată în 1853 de Gerhardt, dar a rămas neclară până când Felix Hoffmann de la Bayer şi-a descoperit activităţile farmacologice în medicină şi a fost testată de Dr. (1899), care a numit-o aspirină luând a din acetil şi spirină, un nume vechi pentru acidul salicilic sau spiric, derivat din sursa sa naturală de plante spirea.

Majoritatea medicamentelor cu acid salicilic (denumite în mod obişnuit salicilaţi) sunt fie comercializate ca săruri ale acidului salicilic (sodiu, magneziu, bismut, colină sau trietanolamină), fie ca derivaţi de ester sau amidă (aspirina, salsalat, salicilamidă). (Fig. 24.17) Copiii cu vârsta cuprinsă între 3 şi 12 ani, care se recuperează de gripă sau varicelă, nu ar trebui să ia aspirină sau orice salicilat din cauza riscurilor percepute ale unei boli rare cunoscute sub numele de sindrom Reye.159

MECANISMUL DE ACŢIUNE AL SALICILAŢILOR

Salicilaţii, în general, îşi exercită acţiunea antipiretică la pacienţii cu febră prin creşterea eliminării căldurii din organism prin mobilizarea apei şi diluarea ulterioară a

sângele. Acest lucru duce la transpiraţie, provocând dilatarea cutanată. Acest lucru nu se întâmplă la temperaturi normale. Se crede că acţiunile antipiretice şi analgezice funcţionează prin inhibarea ciclooxigenazei şi reducerea nivelurilor de PGE2, un mediator proximal al răspunsului febril, în zona hipotalamică a creierului care reglează temperatura corpului.157

Este bine stabilit că o doză zilnică mică de aspirină (75-100 mg sau un comprimat de aspirină pentru bebeluşi) este suficientă pentru a bloca complet producţia de trombocite TXA2 şi capacitatea acesteia de a induce agregarea trombocitară după numai 1 săptămână de administrare, prevenind astfel riscul unui eveniment cardiovascular, inclusiv infarct miocardic şi accident vascular cerebral ischemic, deoarece această acţiune antiplachetă nu are acţiunea CO260,161. exprimat în trombocite; prin urmare, aspirina poate inhiba selectiv şi ireversibil producţia de trombocite TXA2 timp de 8 până la 10 zile (adică până când se formează noi trombocite) la o doză atât de mică (adică prin acetilarea ireversibilă a Ser-530 a izoenzimelor COX-1 discutate mai devreme). Cu toate acestea, acţiunea analgezică,

antipiretică şi antiinflamatoare a aspirinei este mai complexă şi poate implica alte mecanisme de acţiune decât bazate pe capacitatea sa de a inhiba ireversibil izoenzimele COX. acidul salicilic, s-a dovedit a avea proprietăţi antipiretice şi antiinflamatorii in vivo comparabile cu aspirina, dar este un inhibitor foarte slab al ciclooxigenazelor (adică, studii de legare in vitro).164 Recent au fost sugerate mai multe mecanisme posibile de acţiune pentru aspirină şi în special pentru salicilaţi, inclusiv blocarea inducerii COX-2, dezactivarea izozelor genetice16, semnalizarea apoptozei leucocitelor polimorfonucleare mediată de factor-^B166,167 sau blocarea activării kinazei activate de mitogen, semnalizarea Erk asociată cu răspunsuri inflamatorii.168

FARMACOCINETICA SALICILAŢILOR

Salicilaţii, fiind de natură acidă, sunt absorbiţi uşor din stomac şi intestinul subţire. Cu toate acestea, absorbţia lor depinde puternic de pH-ul mediului, astfel încât administrarea concomitentă a unui antiacid sau a altor agenţi de tamponare trebuie evitată deoarece împiedică foarte mult absorbţia lor şi reduce biodisponibilitatea şi debutul acţiunii acestora. De asemenea, sunt foarte legaţi de proteinele plasmatice, o sursă majoră de potenţiale interacţiuni medicamentoase cu alte medicamente.

Acidul salicilic suferă un metabolism extins de fază II (vezi Fig. 24.17) şi este excretat prin rinichi sub formă de conjugat de glicină solubil în apă, acid saliciluric, metabolitul major (>75%) sau ca acil glucuronide corespunzătoare (adică, tipul ester, prin COOH) sau de tip O-glucuronide, de tip O-glucuronide, adică (—15%). Alcalinizarea urinei creşte rata de excreţie a salicilaţilor liberi.

Aspirină

Aspirina, acidul acetilsalicilic (Aspro, Empirin), a fost introdusă în medicină de Dreser în 1899.

Aspirina apare sub formă de cristale albe sau sub formă de pulbere cristalină albă şi trebuie păstrată în condiţii uscate. Nu este indicat să păstraţi produse cu aspirina în dulapuri de bucătărie sau de baie, deoarece aspirina se descompune lent în acizi acetic şi salicilic în prezenţa căldurii şi umidităţii. Câţiva proprietari (de exemplu, Bufferin) folosesc compuşi precum bicarbonatul de sodiu, glicinatul de aluminiu, citratul de sodiu, hidroxidul de aluminiu sau trisilicatul de magneziu pentru a contracara proprietatea acidă a aspirinei. Unul dintre cei mai buni antiacizi este aminoacetatul de dihidroxialuminiu. Aspirina este neobişnuit de eficientă atunci când este prescrisă cu glutamat de calciu. Se formează acetilsalicilatul de calciu mai stabil, neiritant, iar porţiunea de glutamat (acid glutamic) menţine un pH de 3,5 până la 5. Practic toate sărurile aspirinei, cu excepţia celor de aluminiu şi calciu, sunt instabile pentru uz farmaceutic. Aceste săruri par să aibă mai puţine efecte secundare nedorite şi induc analgezia mai rapid decât aspirina. Este disponibil un preparat cu eliberare temporizată de aspirină. Nu pare să ofere niciun avantaj faţă de aspirina, cu excepţia dozei înainte de culcare.

Aspirina este folosită ca analgezic pentru dureri minore şi ca antipiretic pentru a reduce febra. Deşi doze mai mari de aspirină pot fi utilizate şi pentru a trata inflamaţia, utilizarea acesteia este adesea asociată cu multe efecte secundare nedorite, inclusiv ulcere, sângerări de stomac şi tinitus. O formă de doză mică de aspirină, 81 mg, echivalentă cu doza recomandată pentru sugari („aspirina pentru bebeluşi"), este recomandată ca doză zilnică pentru persoanele care prezintă chiar şi un risc cardiovascular scăzut. Mai multe studii mari au descoperit că această doză mică de aspirină reduce numărul de atacuri de cord şi de accidente vasculare cerebrale trombotice.160,161 Alţi salicilaţi şi AINS nu au demonstrat efecte similare. De fapt, un raport recent a indicat că utilizarea ibuprofenului poate interfera cu beneficiile cardiovasculare ale aspirinei şi nu ar trebui luate în decurs de 12 ore unul de celălalt.169

Se ştie că aspirina şi alte AINS puternice (cu excepţia salicilaţilor) precipită atacuri de astm şi alte reacţii de hipersensibilitate la până la 10% dintre pacienţii care au orice tip de probleme respiratorii. 24.14), rezultând, prin urmare, o supraproducţie de leucotriene anafilactice din cauza blocării căii ciclooxigenazei de către aspirină şi alte AINS puternice.171

Salsalat

Salsalatul, acidul salicilsalicilic (Amigesic, Disalcid, Salflex), este esterul format între două molecule de acid salicilic. Este rapid hidrolizat la acid salicilic după absorbţia acestuia. Se pare că provoacă mai puţină iritaţie gastrică decât aspirina, deoarece este relativ insolubilă în stomac şi nu este absorbită până când ajunge în intestinul subţire.

Diflunisal

Diflunisal (Dolobid), este un medicament cu acţiune mai lungă şi mai puternic decât aspirina, datorită grupării sale hidrofobe 2,4-difluorofenil ataşate la poziţia 5 a acidului salicilic. Într-un studiu comparativ pe scară largă cu aspirina, a fost, de asemenea, mai bine tolerată cu mai puţine complicaţii gastrointestinale decât aspirina.172 Este comercializată sub formă de tablete pentru tratarea durerii postoperatorii uşoare până la moderate, precum şi a PR şi OA.

Diflunisal este foarte legat de proteine. Metabolismul său este supus unei formări de glucuronide dependente de doză, saturabile şi cu capacitate limitată.173 Acest profil farmacocinetic neobişnuit este rezultatul unei circulaţii enterohepatice şi al reabsorbţiei a 65% din medicament şi glucuronidele sale, urmată de scindarea medicamentului său instabil, acil glucuronid, înapoi la medicamentul activ. Prin urmare, utilizarea diflunisalului la pacienţii cu insuficienţă renală trebuie monitorizată îndeaproape.

Salicilat de sodiu

Salicilatul de sodiu poate fi preparat prin reacţie, în soluţie apoasă, prin adăugarea unui raport molar egal de acid salicilic şi bicarbonat de sodiu; evaporând până la uscare rezultă sarea albă. În soluţie, în special în prezenţa bicarbonatului de sodiu, sarea se va închide la

culoare la repaus. Aceasta este sarea de alegere pentru medicaţia cu salicilat şi, de obicei, este administrată cu bicarbonat de sodiu pentru a reduce suferinţa gastrică sau este administrată în tablete acoperite enteric. Cu toate acestea, utilizarea bicarbonatului de sodiu nu este recomandată, deoarece scade nivelul plasmatic de salicilat şi creşte excreţia de salicilat liber în urină.

Salicilatul de sodiu, chiar dacă nu este la fel de puternic ca aspirina pentru ameliorarea durerii, are, de asemenea, mai puţină iritaţie gastro-intestinală şi este util pentru pacienţii care sunt hipersensibili la aspirină.

ALTE SĂRURI ALE ACIDULUI SALICILIC

Tiosalicilatul de sodiu (Rexolate) este sulful sau tio-analogul salicilatului de sodiu. Este mai solubil şi mai bine absorbit, permiţând astfel doze mai mici. Este recomandat pentru gută, febră reumatică şi dureri musculare, dar este disponibil doar pentru injecţie.

Salicilatul de magneziu (Mobidin, Magan) este un preparat de salicilat fără sodiu pentru utilizare atunci când aportul de sodiu este limitat. Se pretinde că produce mai puţină iritaţie GI.

Salicilatul de colină (Arthropan) este extrem de solubil în apă şi este disponibil sub formă de lichid aromatizat. Se pretinde că este absorbită mai rapid decât aspirina, dând niveluri de vârf mai rapide în sânge. Se utilizează când sunt indicaţi salicilaţii. De asemenea, este disponibil în combinaţie cu salicilat de magneziu (Trilisat, Tricosal, Trisalcid, CMT) pentru ameliorarea durerilor minore până la moderate şi a febrei asociate cu artrită, bursită, tendinită, crampe menstruale şi altele.

salicilamidă

Salicilamida, o-hidroxibenzamida, este un derivat al acidului salicilic care este destul de stabil la căldură, lumină şi umiditate. Se pare că exercită un efect analgezic moderat mai rapid şi mai profund decât aspirina, datorită pătrunderii mai rapide în SNC. Metabolismul său diferă de aspirina, deoarece nu este metabolizat în acid salicilic ci mai degrabă excretat exclusiv sub formă de eter glucuronid sau sulfat.174 Astfel, ca urmare a lipsei de aport al acidului salicilic, are o eficacitate analgezică şi antipiretică mai mică decât cea a aspirinei. Cu toate acestea, poate fi utilizat în locul salicilaţilor pentru pacienţii cu o sensibilitate demonstrată la salicilaţi. De asemenea, este excretat mult mai rapid decât alţi salicilaţi, ceea ce explică toxicitatea sa mai mică. Este disponibil în mai multe produse fără prescripţie medicală, în combinaţie cu acetaminofen şi feniltoloxamină (de exemplu, compus Rid-A Pain, Cetazone T, Dolorex, Ed-Flex, Lobac) sau cu aspirină, acetaminofen şi cofeină (de exemplu, Saleto, BC Powder).

Inhibitorii convenţionali ai ciclooxigenazei neselective

Odată cu eliminarea de pe piaţă a rofecoxibului (Vioxx) şi îngrijorarea riscului cardiovascular asociat cu celecoxib (Celebrex), AINS convenţionale, fiind mai puternice

decât aspirina şi salicilaţii înrudiţi, devin din nou medicamentul de elecţie pentru tratamentul PR şi al altor boli inflamatorii. şi, de asemenea, ruda lor

toxicităţile induse de medicamente discutate mai devreme în acest text. Deşi mai multe medicamente din această clasă sunt disponibile OTC, ele nu sunt mai sigure decât medicamentele eliberate pe bază de prescripţie medicală în ceea ce priveşte responsabilitatea GI indusă de medicamente.127 AINS convenţionale, ca grup, sunt foarte legate de proteine şi prezintă atât interacţiuni farmacocinetice, cât şi farmacodinamice cu multe medicamente, în special anticoagulante, diuretice, litiu şi alte medicamente.

În scopul comparării lor SAR, toxicitatea şi biotransformările metabolice, AINS convenţionale sunt împărţite în mai multe clase chimice.

ACIZI ARIL-ŞI HETEROARILACETICI

Acest grup de AINS a primit cea mai intensă atenţie pentru noii candidaţi clinici. Ca grup, ei prezintă o potenţă analgezică ridicată în plus faţă de activitatea lor antiinflamatoare puternică, necesară pentru tratarea bolilor inflamatorii. Dintre membrii acestei clase prezentate în Figura 24.18, ketorolac, indometacin şi tolmetină au cel mai mare risc de complicaţii gastrointestinale datorită afinităţii lor mai mari pentru izoenzimele COX-1, în timp ce etodolacul are cel mai scăzut risc datorită acţiunii sale inhibitorii selective COX-2. Atât sulindacul cât şi nabumetona sunt promedicamente care necesită activare şi, prin urmare, au un risc mai mic de a provoca iritaţii gastrointestinale decât indometacina.130

indometacina

Din momentul introducerii sale în 1965, indometacina (Indocin) a fost utilizată pe scară largă ca analgezic pentru ameliorarea durerii inflamatorii asociate cu RA, OA şi spondilita anchilozantă şi, într-o măsură mai mică, în gută. Deşi atât activităţile sale analgezice, cât şi cele antiinflamatorii sunt bine stabilite, utilizarea sa este adesea limitată din cauza tulburărilor gastrointestinale frecvente şi a potenţialelor interacţiuni medicamentoase, în special cu warfarina furosemid şi litiu (adică, creşte nivelurile sanguine de

Capitolul 24 1 Analgezice 799 litiu ca urmare a reducerii fluxului sanguin renal şi, prin urmare, creşte toxicităţile litiului).

După administrarea orală, indometacina este absorbită rapid şi se leagă de proteine în proporţie de 90% la concentraţii plasmatice terapeutice.175 Medicamentul are un timp de înjumătăţire biologic de aproximativ 5 până la 10 ore şi un clearance plasmatic de 1 până la 2,5 ml/kg pe minut. Este metabolizat în metaboliţii săi inactivi, O-desmetil, V-deschlorobenzoil- şi O-desmetil, V-deschlorobenzoilindometacin.175

Sulindac

Sulindac, (Z)-5-fluor-2-metil-1-([p-(metilsulfinil) fenil]metilen)-1 //-inden-3-acetic acid (Clinoril), este un promedicament AINS care conţine o porţiune chiral sulfoxid, dar este comercializat ca racemat, deoarece suferă o reducere metabolică activă in vivo a metabolitului său în metabolit metabolic, enzimă in vivo. sulfură care prezintă o inhibare puternică şi neselectivă a COX similară cu indometacina.151

Sulfoxidul părinte are un timp de înjumătăţire plasmatică de 8 ore, iar metabolitul activ al sulfurei de metil este de 16,4 ore. Sulfoxidul mai polar şi mai inactiv este practic singura formă excretată în tubii renali, astfel se crede că sulindacul are nefrotoxicitate minimă asociată cu indometacină.176 Timpul lung de înjumătăţire al sulindacului este cauzat de circulaţia enterohepatică extinsă şi de reactivarea sulfoxidului inactiv excretat. Administrarea concomitentă de aspirină este contraindicată deoarece reduce considerabil nivelurile de sulfuri din sânge. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienţilor cu antecedente de ulcere. Sângerări gastrice, greaţă, diaree, ameţeli şi alte reacţii adverse au fost observate cu sulindac, dar cu o frecvenţă mai mică decât cu aspirina. Sulindac este recomandat pentru RA, OA şi spondilita anchilozantă.

Tolmetin

Tolmetin sodiu (Tolectin), este un derivat al acidului arilacetic cu un pirol ca grupare arii. Acest medicament este bine absorbit

şi are un timp de înjumătăţire plasmatică relativ scurt (1 oră). Este recomandat pentru utilizare în tratamentul RA acută şi cronică. Eficacitatea sa este asemănătoare aspirinei şi indometacinei, dar cu o frecvenţă mai mică a efectelor adverse şi tinitus asociate cu aspirina. Nu potenţează medicamentele asemănătoare cumarinei şi nici nu modifică nivelurile sanguine de sulfoniluree sau insulină. Cu toate acestea, tolmetina, şi în special medicamentul său strâns înrudit, zomepirac (adică, cu o grupare p-clorbenzoil şi o grupare metil suplimentară pe inelul pirol), poate produce o reacţie anafilactică rară, dar fatală, din cauza legăturii ireversibile a acil glucuronidelor lor instabile. este posibil ca tolmetina să fie mai puţin toxică în acest sens, deoarece suferă hidroxilare benzilică hepatică suplimentară prin gruparea sa p-metil şi este excretată ca eter glucuronid stabil.

Ketorolac

Ketorolac trometamina (Toradol), comercializat ca un amestec de enantiomeri (R)- şi (S)-ketorolac, este un analgezic puternic AINS, indicat pentru tratamentul durerii acute moderat severe. Trebuie remarcat faptul că dispoziţia farmacocinetică a ketorolacului la om este supusă unei enantioselectivităţi marcate. Astfel, este importantă monitorizarea nivelurilor sanguine individuale pentru a se putea face corect o evaluare precisă a acţiunii sale terapeutice.179 Totuşi, trebuie menţionat că, fiind unul dintre AINS convenţionale cu cel mai mare risc de complicaţii gastrointestinale, administrarea acestuia nu trebuie să depăşească 5 zile.

Nabumetonă

Nabumetona (Relafen), un promedicament AINS neacid, este clasificat ca un acid arilacetic, deoarece suferă un metabolism hepatic rapid la metabolitul său activ, acidul 6-metoxi-2-naftilacetic.180 Similar cu celelalte medicamente cu acid arilacetic, este utilizat în tratamentul pe termen scurt sau lung al RA şi OA. Fiind neacid, nu produce o leziune primară semnificativă a mucoasei mucoasei GI şi, de asemenea, nu are niciun efect asupra sintezei prostaglandinelor în mucoasa gastrică, producând astfel leziuni secundare minime ale GI în comparaţie cu alte AINS convenţionale.

Etodolac

Etodolac (Lodine, Ultradol), un medicament AINS selectiv COX-2 chiral care este comercializat ca racemat, posedă un inel indol ca porţiune arii a acestui grup de medicamente AINS. Împărtăşeşte multe proprietăţi similare ale acestui grup şi este indicat pentru managementul pe termen scurt şi lung al durerii şi OA.

Similar cu ketorolacul, etodolacul prezintă câteva proprietăţi farmacocinetice enantioselective unice.181 De exemplu, enantiomerul (R) „inactiv" are o concentraţie plasmatică de aproximativ 10 ori mai mare decât enantiomerul (S) activ. Mai mult, enantiomerul (S) activ este mai puţin legat de proteină decât enantiomerul său (R) şi, prin urmare, are un volum foarte mare de distribuţie. Este bine absorbit cu un timp de înjumătăţire prin eliminare de 6 până la 8 ore. Etodolacul este metabolizat pe scară largă în trei metaboliţi inactivi majori, 6-hidroxi etodolac (prin hidroxilare aromatică), 7-hidroxi-etodolac (prin hidroxilare aromatică) şi 8-(1'-hidroxiletil) etodolac (prin hidroxilare benzilice), care sunt eliminaţi ca eterul corespunzător glucuronidelor, totuşi supus iglucuronidelor ac.182. circulaţia enterohepatică şi reactivarea medicamentului părinte, similar altor AINS din această clasă.

Într-un studiu recent care a comparat profilul său de siguranţă gastrică cu cele ale meloxicamului, diclofenacului şi indometacinei, etodolacul a fost găsit a avea cel mai mare indice de siguranţă dintre aceste AINS la şobolanii artritici.183 Astfel, etodolacul este un exemplu de medicament selectiv COX-2 cu un profil de siguranţă mult mai bun printre prima generaţie de studii pe animale, dezvoltate doar prin studiile tradiţionale pe animale. Acţiunea sa selectivă inhibitoare a COX-2, care nu a fost realizată decât mult mai târziu, explică riscul mult mai mic de efecte secundare GI în rândul AINS de prima generaţie.

Amfenac, Bromfenac şi Nepafenac

Amfenacul (Fenazox), promedicamentul său amidic, nepafenacul (Nevanac) şi analogul înrudit, bromofenacul, sunt amfoter din cauza prezenţei unei grupări amină aromatice suplimentare. Este mai puţin probabil să fie absorbite în circulaţia generală. Ele sunt aprobate pentru utilizare ca agenţi antiinflamatori oculari topici pentru tratamentul durerii oculare postoperatorii, inflamaţiei şi edemului segmentului posterior.184 Singurele efecte secundare observate ale acestor medicamente sunt toate legate de ţesuturile din jurul ochiului, inclusiv senzaţia oculară anormală, înroşirea şi iritaţia oculară, arsură şi usturime şi edem conjunctival sau cornee.

ACIZI ARIL-ŞI HETEROARILPROPANOIC

Acestea sunt probabil cele mai utilizate medicamente la nivel mondial, deoarece trei membri ai acestei clase, ibuprofenul, naproxenul şi ketoprofenul, sunt acum disponibili fără prescripţie medicală (Fig. 24.19). Folosirea lor fără discernământ de către publicul larg, fără prescripţie medicală, a dus la o incidenţă crescută a complicaţiilor la adolescenţi, inclusiv insuficienţă renală acută şi cronică.185

Toţi membrii acestei clase (cu excepţia oxaprozinului) conţin un carbon chiral în poziţia «-a catenei laterale a acidului acetic. Chiar dacă majoritatea sunt comercializate ca racemaţi, s-a descoperit că doar enantiomerul (S) are activitate inhibitoare împotriva izoenzimelor COX. Astfel, se crede că enantiomerul (S) este singurul responsabil pentru acţiunea terapeutică observată, precum şi pentru efectele secundare GI induse de medicament şi pentru nefrotoxicitate. Mai mult, în cele mai multe cazuri, enantiomerul (R) inactiv este epimerizat in vivo, prin intermediul epimerazei 2-arilpropionil coenzima-A la enantiomerul său activ (S).186

ibuprofen

Ibuprofenul, acidul 2-(4-izobutilfenil)propionic (Motrin, Advil, Nuprin), a fost introdus în practica clinică în urma unor studii clinice extinse. Se pare că are o eficacitate comparabilă cu aspirina în tratamentul RA, dar cu o incidenţă mai mică a efectelor secundare. De asemenea, a fost aprobat pentru utilizare în tratamentul dismenoreei primare, despre care se crede că este cauzată de o concentraţie excesivă de PG şi endoperoxizi.187 Cu toate acestea, un studiu recent indică faptul că utilizarea concomitentă a ibuprofenului şi a aspirinei poate interfera de fapt cu efectele cardioprotectoare ale aspirinei, cel puţin la pacienţii cu boala cardiovasculară stabilită, deoarece ibuprofenul poate fi reversibil. Izoenzimele COX-1, blocând astfel capacitatea aspirinei de a inhiba sinteza TXA2 în trombocite.

Naproxen

Naproxenul (Naprosyn, Anaprox), comercializat ca (S)-enantiomer, este bine absorbit după administrare orală, dând niveluri plasmatice maxime în 2 până la 4 ore şi un timp de înjumătăţire de 13 ore. Naproxenul este foarte legat de proteine şi înlocuieşte majoritatea medicamentelor legate de proteine. Este recomandat pentru utilizare în RA, OA,

inflamaţia acută gutoasă şi în dismenoreea primară. Prezintă o activitate analgezică bună (adică, 400 mg este comparabilă cu 75-150 mg de meperidină orală şi superioară la 65 mg de propoxifen şi 325 mg de aspirină plus 30 mg de codeină). Este, de asemenea, disponibil OTC sub formă de tablete de 200 mg (Aleve).

Fenoprofen

Fenoprofenul (Nalfon), se absoarbe rapid pe cale orală, atinge nivelurile plasmatice maxime în 2 ore şi are un timp de înjumătăţire plasmatică scurt (3 ore). Este foarte legat de proteine,

la fel ca şi celelalte AINS, de aceea este necesară prudenţă atunci când este utilizat concomitent cu alte medicamente, inclusiv hidantoine, sulfonamide şi sulfoniluree. Se recomandă pentru RA şi OA, la o doză orală de 300 până la 600 mg de 3 sau 4 ori pe zi, dar fără a depăşi 3 g/zi pentru a evita orice reacţii adverse grave. Trebuie remarcat faptul că, într-un studiu comparativ al tuturor AINS, fenoprofenul este cel care a fost cel mai strâns asociat cu o nefrită interstiţială acută rară.188 Pentru ameliorarea durerii uşoare până la moderate, doza recomandată este de 200 mg administrată la fiecare 4 până la 6 ore, după cum este necesar.

Ketoprofen şi Suprofen

Ketoprofenul (Orudis, Rhodis) şi suprofenul (Profenal) sunt strâns legate de fenoprofen în structurile, proprietăţile şi indicaţiile lor. Chiar dacă ketoprofenul a fost aprobat pentru utilizare OTC (Orudis KT, Actron), efectele sale secundare gastrointestinale sunt similare cu indometacina (Tabelul 24.1) şi, prin urmare, utilizarea sa trebuie monitorizată îndeaproape, în special la pacienţii cu probleme gastrointestinale sau renale.

flurbiprofen

Flurbiprofenul (Ansaid, Ocufen, Froben), este un alt medicament din această clasă indicat atât pentru tratamentul acut, cât şi pe termen lung al RA şi OA, dar cu un mecanism de acţiune mai complex. Spre deosebire de celelalte medicamente din această clasă, acesta nu suferă inversie chirală (adică, conversia enantiomerului [R] „inactiv" în enantiomerul [S] activ). Similar cu aspirina şi alţi salicilaţi, ambii enantiomeri de flurbiprofen blochează inducerea COX-2, precum şi inhibă semnalizarea apoptozei leucocitelor polimorfonucleare mediată de factorul nuclear K B189; prin urmare, se crede că ambii enantiomeri contribuie în mod egal la acţiunea sa antiinflamatoare generală.

(R)-flurbiprofenul este de fapt un candidat clinic puternic pentru tratamentul bolii Alzheimer, deoarece s-a demonstrat că reduce producţia de A^42 de către celulele umane.190

Oxaprozin

Oxaprozin, acid 4,5-difenil-2-oxazolpropionic (Daypro), diferă de ceilalţi membri ai acestui grup prin faptul că este un derivat al acidului arilpropionic. Împărtăşeşte aceleaşi proprietăţi şi efecte secundare ale altor membri din acest grup. Este indicat pentru tratamentul pe termen scurt şi lung al OA şi RA, administrat ca doză o dată pe zi de 600 până la 1200 mg, datorită duratei sale lungi de acţiune.191

ACIZI M-ARILANTRANILICI (FENAMATI) ŞI ANALOGI ÎNFERENŢI STRUCTURAL

Această clasă de AINS are o caracteristică structurală comună care nu este prezentă în celelalte clase discutate mai devreme. Spre deosebire de alte clase discutate mai devreme, al doilea inel aromatic din această clasă este conectat la inelul principal care conţine acid carboxilic aromatic printr-o legătură amină secundară (mai degrabă decât gruparea

carbonil sau alt linker nebazic) şi în poziţia orto, mai degrabă decât în poziţia meta sau para (vezi structurile lor în Fig. 24.20). Ca rezultat al acestei caracteristici structurale, această clasă de AINS pare să aibă un risc mai scăzut de a provoca iritaţii gastrointestinale. Dovezile cristalografice recente sugerează că diclofenacul se leagă de izoenzimele COX într-o conformaţie inversată cu gruparea sa carboxilată legată de hidrogen la Tyr-385 şi Ser-530.192 Această descoperire oferă un motiv pentru care diclofenacul şi în special analogul său înrudit, lumicoxib, au o selectivitate mult mai mare faţă de izoenzimele COX-2.

Acid mefenamic

Acidul mefenamic (Ponstel, Ponstan) este unul dintre cele mai vechi AINS, introdus pe piaţă în 1967 pentru durerea uşoară până la moderată şi pentru dismenoreea primară. Este rapid

absorbit cu concentraţii plasmatice maxime care apar la 2 până la 4 ore după administrarea orală. Este supus hidroxilării hepatice benzilice a grupării sale 3'metil regioselectiv în doi metaboliţi inactivi, acidul 3'-hidroximetilmefenamic şi metabolitul 3'carboxilat (prin oxidarea ulterioară a grupării alcoolului benzilic). Medicamentele părinte şi aceşti metaboliţi sunt conjugaţi cu acid glucuronic şi excretaţi în principal prin urină. Astfel, deşi pacienţilor cu deficienţă hepatică cunoscută li se pot administra doze mai mici, este contraindicat la pacienţii cu disfuncţie renală preexistentă.

Efectele secundare frecvente asociate cu utilizarea acestuia includ diaree, somnolenţă şi dureri de cap. Posibilitatea apariţiei unor tulburări de sânge a determinat, de asemenea, limitarea administrării acestuia la 7 zile. Nu este recomandat copiilor sau in timpul sarcinii.

Meclofenamat

Meclofenamat de sodiu (Meclomen) este disponibil pentru a fi utilizat în tratamentul RA acută şi cronică, OA şi dismenoreea primară. Este metabolizat într-o manieră similară cu acidul mefenamic discutat mai sus, astfel încât o restricţie similară se aplică şi meclofenamatului. Cele mai semnificative efecte secundare sunt GI, inclusiv diareea.

Diclofenac şi Lumiracoxib

Diclofenac sodic (Voltaren), este indicat pentru tratamentul pe termen scurt şi lung al RA, OA şi spondilită anchilozantă. Sarea de potasiu (Cataflam), care acţionează mai rapid, este indicată pentru gestionarea durerii acute şi a dismenoreei primare. Diclofenacul a fost comercializat pentru prima dată în Japonia în 1974, dar nu a fost aprobat pentru utilizare în Statele Unite până în 1989, probabil din cauza îngrijorărilor legate de hepatotoxicitatea sa. Diclofenacul este, de asemenea, disponibil în combinaţie cu misoprostol (Arthrotec).

Spre deosebire de celelalte AINS, diclofenacul pare a fi mai hepatotoxic şi, în cazuri rare, poate provoca leziuni hepatice severe. Această hepatotoxicitate idiosincratică a fost atribuită formării de imine benzochinonice reactive, asemănătoare acetaminofenului, despre care se va discuta mai târziu.193 Diclofenacul suferă hidroxilaţii aromatice catalizate de CYP2C9/3A4 hepatice pentru a da 4'-hidroxi-diclofenac şi metabolitul său principal

inactiv (%). 5-hidroxi- şi 4'5-dihidroxi-diclofenac ca metaboliţi minori (Fig. 24.20). Aceşti metaboliţi hidroxilaţi sunt excretaţi, în mod normal, cum ar fi glucuronidele lor. Similar cu cel al acetaminofenului, atât metaboliţii 4', cât şi 5-hidroxilaţi pot fi activaţi în continuare la iminele lor reactive de chinonă (nu sunt prezentate în figură), care sunt dezactivate în mod normal de glutation, mecanismul de apărare al gazdei, faţă de conjugaţii săi de glutation inactiv prezentate în Figura 24.20. Astfel, este rezonabil să presupunem că pacienţii cu niveluri scăzute de glutation sunt mai susceptibili la toxicitatea diclofenacului, iar utilizarea lor la aceşti pacienţi ar trebui evitată.

Lumiracoxib (Prexige), unul dintre cei mai mulţi inhibitori selectivi ai COX-2 comercializaţi în Australia (2004), Regatul Unit (2005) şi Statele Unite (2007), a fost principalul tratament pentru OA, RA şi durerea acută. Diferă de diclofenac cu un metil suplimentar substituit pe poziţia 5 a inelului acidului fenilacetic. Este metabolizat pe scară largă de CYP2C9, la fel ca diclofenacul, în trei metaboliţi majori inactivi, derivati 5-carboxi, 4'-hidroxi şi 4'-hidroxi-5-carboxi, prin oxidarea grupării 5-metil şi hidroxilarea inelului dicloroaromatic. metaboliţii majori inactivi au fost eliminaţi (cum ar fi glucuronidele), aşa că nu este surprinzător să aflăm că lumiracoxibul a fost retras de pe piaţă în octombrie 2007 din cauza mai multor cazuri de reacţii hepatice adverse grave la medicament, inclusiv două decese şi două transplanturi de ficat. Astfel, pacienţii cu niveluri scăzute de glutation sau activitate glucuronil transferază ca urmare a interacţiunilor medicamentoase sau a îmbătrânirii sunt susceptibili de a forma metaboliţi reactivi care nu se găsesc la indivizii sănătoşi, subiecţii utilizaţi în studiul metabolic original.194

OXICAME

Oxicamii sunt AINS de prima generaţie cărora le lipseşte o catenă laterală de acid carboxilic liber, dar cu un inel acid enolic de 1,2-benzotiazin carboxamidă (vezi Fig. 24.16). Doar doi membri ai acestei clase, piroxicam şi meloxicam, sunt disponibili în Statele Unite pentru gestionarea artritei inflamatorii. Tenoxicam (Mobiflex), un analog izosteric apropiat al piroxicamului (adică, cu un inel 1,2-tiazol care înlocuieşte inelul benzenic fuzionat cu inelul tiazin), este disponibil în Canada, dar cu un profil farmacodinamic şi farmacocinetic similar cu piroxicam. După cum sa discutat mai devreme, piroxicamul şi meloxicamul au afinităţi foarte diferite pentru izoenzimele COX şi, prin urmare, prezintă riscuri foarte diferite pentru complicaţii gastrointestinale.

Piroxicam

Piroxicam (Feldene) este cel mai utilizat oxicam datorită programului său de dozare o dată pe zi. Este bine absorbit după administrare orală şi are un timp de înjumătăţire plasmatică de 50 de ore, necesitând astfel o doză de numai 20 până la 30 mg o dată pe zi.195 Suferă un metabolism hepatic extins, catalizat de CYP2C9 pentru a da 5-hidroxipiroxicam ca metabolit principal al său (vezi Fig. 24.16).154. grupul de alcool enol (amipiroxicam, droxicam şi pivoxicam) pentru a reduce iritaţia GI indusă de piroxicam.195

Meloxicam

Meloxicam (Mobic) este un inhibitor selectiv de COX-2 printre oxicamii indicaţi pentru utilizare în RA şi OA. Are, de asemenea, un timp de înjumătăţire relativ lung de 15 până la 20 de ore şi are o rată mult mai mică de reacţii adverse GI grave şi un risc de nefropatie mai mic decât media în comparaţie cu alte AINS convenţionale.196 Doza recomandată este de 7,5 mg o dată pe zi cu un maxim de 15 mg/zi. Meloxicamul este metabolizat la om în principal de CYP2C9 (cu o contribuţie minoră prin CYP3A4) la 5'-hidroximetilmeloxicam şi 5'carboximeloxicam (vezi Fig. 24.16).156

În studiile comparative pe scară largă, meloxicamul s-a dovedit a fi cel puţin la fel de eficient ca majoritatea AINS convenţionale în tratamentul bolii reumatice sau al durerii postoperatorii, dar a demonstrat un profil de tolerabilitate GI mai favorabil.158

Inhibitorii selectivi ai COX-2

După cum sa spus mai devreme, dezvoltarea şi introducerea grăbită pe piaţă a primelor medicamente coxibs selective, celecoxib (Celebrex) şi rofecoxib (Vioxx) în 1999, s-au bazat pe ipoteza lui Vane133,134 conform căreia blocarea unei izoenzime COX-2 inductibile păstrează toate efectele terapeutice ale efectelor secundare convenţionale NSAID. La scurt timp după introducerea lor pe piaţă, rezultatele unui studiu preliminar Vioxx privind rezultatele gastrointestinale (VIGOR) au fost raportate în 2000, care a stârnit îngrijorare şi multe dezbateri cu privire la siguranţa cardiovasculară a tuturor inhibitorilor selectivi de COX-2. a fost introdus pe piaţa mondială în 2002. Riscul cardiovascular potenţial nu a fost luat în serios până la sfârşitul anului 2004, când rofecoxib (Vioxx) a fost retras voluntar de pe piaţa mondială, pe baza unei evaluări suplimentare a riscului dintr-un studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, de 3 ani. au fost eliminate de pe piaţa mondială, privând, prin urmare, o alegere altfel, raţională a medicamentelor pentru durere, în special pentru pacienţii cu artrită care prezintă un risc mai mare de complicaţii gastro-intestinale grave.137

O supraexpresie a COX-2 a fost găsită în mai multe tipuri de cancer, în special în cancerul colorectal198,199, astfel că rolurile viitoare ale inhibitorilor selectivi de COX-2 pot fi realizate în chimioprevenţia cancerelor şi a altor boli degenerative inflamatorii. Cititorul ar trebui să consulte câteva recenzii excelente despre aceste ultime evoluţii.200-202

CELECOXIB

Celecoxib (Celebrex) a fost primul medicament inhibitor selectiv de COX-2 introdus pe piaţă în 1998 pentru utilizare în tratamentul RA, OA, durere acută şi durere menstruală. Beneficiul real este că a provocat mai puţine complicaţii gastrointestinale în comparaţie cu alte AINS convenţionale. De asemenea, a fost aprobat pentru reducerea numărului de polipi colorectali adenomatoşi în polipoza adenomatoasă familială (FAP).

Celecoxibul este bine absorbit şi suferă un metabolism oxidativ rapid prin CYP2C9 pentru a da metaboliţii săi inactivi (Fig. 24.21).203 Astfel, există o potenţială interacţiune medicamentoasă între celecoxib şi warfarină deoarece izomerul activ al warfarinei este degradat în principal de CYP2C9.

Antipiretice analgezice: acetaminofen (paracetamol) şi analogi înrudiţi

Dintr-o perspectivă istorică, acetaminofenul (paracetamolul) şi medicamentele analgezice antipiretice aferente, cum ar fi acetanilida, antipirina şi dipirona, au fost introduse pe piaţă aproximativ în acelaşi timp cu aspirina şi ceilalţi salicilaţi (adică acetanilida, 1886; fenacetina, 1887; şi acetaminofenele au fost cele mai utilizate odată analgezice).

antipiretice pentru ameliorarea durerii şi reducerea febrei, deoarece, spre deosebire de aspirina şi salicilaţi, ele nu provoacă ulceraţii şi nici nu măresc timpul de sângerare.204 Dintre aceşti agenţi, fenacetina a fost cândva un medicament antipiretic analgezic foarte popular, mai mult decât acetaminofenul, deoarece era perceput ca fiind mai sigur decât acetaminofenul faţă de acidul acetaminoic. Folosirea sa a fost continuată până la sfârşitul anilor 1970, chiar dacă Brodie şi Axelrod au raportat deja în 1949 că acetaminofenul este metabolitul activ al acetanilidei şi fenacetinei.205 În studiile lor elegante, s-a descoperit că acetanilida suferă metabolismul hepatic (adică printr-o hidroxilare aromatică) la acetaminofen, care dă doar o cantitate mică de acetaminofen, hidroxilată, care dă doar o cantitate mică de acetaminofen aniz. poate fi N-hidroxilat în continuare la fenilhidroxilamină, compusul considerat a fi responsabil pentru toxicitatea acetanilidei din cauza formării methemoglobinei. Pe de altă parte, s-a descoperit că fenacetina suferă în mare parte O-dealchilare în acetaminofen, în timp ce o cantitate mică a fost convertită prin deacetilare în p-fenetidină, responsabilă şi de formarea methemoglobinei.

Fenacetina a căzut din favoarea abia în 1980, când s-a descoperit că provoacă tumori renale şi ale tractului urinar la modelele animale experimentale.206 Din cauza toxicităţii descrise mai sus, atât acetanilida, cât şi fenacetina nu mai sunt acum disponibile, astfel încât acetaminofenul este singurul medicament din această clasă care este încă utilizat pe scară largă în întreaga lume deoarece este un medicament pentru durere mai sigur şi mai bine tolerat.

MECANISM DE ACŢIUNE: ACETAMINOFEN ŞI PUZZLEUL COX-3

Acetaminofenul şi alte antipiretice analgezice au eficienţe analgezice şi antipiretice similare cu AINS convenţionale, cum ar fi aspirina, ibuprofenul sau diclofenacul. Cu toate acestea, spre deosebire de AINS convenţionale, le lipsesc efectele antiplachetare ale aspirinei sau efectele secundare GI asociate cu AINS. Acetaminofenul are, de asemenea, puţine sau deloc proprietăţi antiinflamatorii.207-209 Deşi este utilizat de aproape un secol, mecanismul de acţiune al acetaminofenului şi al antipireticelor analgezice înrudite rămâne necunoscut, dar se presupune, în general, că aceştia funcţionează central prin blocarea unei enzime specifice creierului, poate o izoenzimă COX-3, responsabilă de biozintezina21.

În 2002, Simmons şi colab.,211, prin studii de clonare, au identificat o variantă distinctă a izoenzimei COX-1 canine găsită numai în creierul canin, care a fost desemnată drept izoenzimă COX-3 şi au emis ipoteza că această izoenzimă este ţinta pentru acetaminofen şi medicamentele analgezice-antipiretice înrudite, deoarece acest izofenitic, inhibat selectiv de către acetaminofenul antipirină şi dipironă. Această ipoteză a fost susţinută în continuare de

constatările că acetaminofenul produce analgezie şi induce hipotermie la nivel central şi că ambele aceste acţiuni sunt însoţite de o reducere dependentă de doză a nivelurilor de PGE2 cerebrale, care nu este observată cu diclofenac, un AINS convenţional. acetaminofen.210 Mai mult, hipotermia indusă de acetaminofen a fost redusă în studiile la animale cu gena COX-1, dar nu şi COX-2. Cu toate acestea, majoritatea studiilor recente care se concentrează pe găsirea acestei izoenzime COX-3 umane evazive nu au avut succes.207,213,214 Mai mult, o variantă similară de COX-1 identificată şi exprimată la om (această izoenzimă a fost desemnată COX-1b) nu a fost inhibată de acetaminofen, deşi este activă în catalizarea creierului PGH2. Astfel, deşi izoenzima COX-3 poate fi într-adevăr ţinta moleculară responsabilă pentru acţiunea acetaminofenului la canini, rolul său la om este încă nedovedit.213,214.

Într-un comentariu recent, Aronoff et al.208 au sugerat o ţintă alternativă (mecanism) prin care acetaminofenul (APAP) blochează acţiunea ciclooxigenazei. Ipoteza lor se bazează pe faptul că acetaminofenul acţionează ca un cosubstrat reducător, concurând astfel activ cu PGG2 pentru conversia acestuia în PGH2, catalizat de acţiunea peroxidazei (POX) a enzimelor COX. Figura 24.22 rezumă unele dintre mecanismele cheie ale acţiunii COX sugerate de Aronoff şi colab.208 şi include ipoteza suplimentară sugerată de Gram şi Scott215 că acetaminofenul acţionează prin epuizarea rezervelor.

de glutation (GSH), care este un cofactor cunoscut pentru PGE sintetaza. Astfel, cu această ilustrare, este acum posibil să vedem de ce acţiunea acetaminofenului depinde de nivelul de peroxid generat în soluţie (adică, PGG2 şi alţi peroxizi lipidici, generaţi de calea lipoxigenazei), iar eficacitatea acestuia variază în funcţie de activitatea COX.207 La concentraţii scăzute de peroxid, acetaminofenul poate concura eficient între radicalul5, reziduul şi electronul. care generează radicalul tirozină în situsul activ al enzimelor COX pentru producerea PGG2, împiedică şi regenerarea Fe (IV) (APAP provoacă formarea Fe (III), deci activitatea POX), proces care este esenţial pentru începerea unui nou ciclu POX aşa cum se arată în Fig. 24.22. Cu toate acestea, acetaminofenul este ineficient în timpul inflamaţiei, deoarece concentraţia mai mare de PGG2 sau alţi peroxizi, produsă în celulele inflamate, ca urmare a inducerii izoenzimei COX-2 şi a lipoxigenazei, poate depăşi inhibarea acetaminofenului prin degradarea acetaminofenului din lichidele sinoviale, aşa cum este descris în figura AP22 în conversia sa în gluta activă în figura AP24. conjugatul prezentat).

Acest mecanism ar explica, de asemenea, descoperirile recente conform cărora acetaminofenul, spre deosebire de AINS, nu poate inhiba activitatea COX în celulele sparte şi observaţia că numai efectele inhibitoare ale acetaminofenului, nu indometacinei sau diclofenacului, au fost abolite prin creşterea condiţiilor de oxidare intracelulară cu adăugarea de hidroperoxid permeabil celular, t-butil-OOH ar oferi, de asemenea, un motiv suplimentar de dezintoxicare. glutationul este cauza principală a toxicităţii acetaminofenului discutată în secţiunea următoare. În rezumat, APAP nu concurează cu AA pentru situsul de legare al enzimei COX. Mecanismul său de acţiune este prin inhibarea activităţii peroxidazei enzimei COX.

TOXICITATE ÎN ACETAMINOFEN ŞI FENACETINĂ

Acetaminofenul şi fenacetina pot fi metabolizate în metaboliţi reactivi hepatotoxici şi toxici renali prin diferite mecanisme.217 Cititorii ar trebui să consulte o discuţie mai detaliată în capitolul despre metabolismul medicamentelor din acest text. Figura 24.23 rezumă doar trăsăturile esenţiale în scopul de a discuta toxicităţile hepatice şi renale induse de fenacetină/acetaminofen.

Acetanilida şi fenacetina sunt hidroxilate sau, respectiv, O-dealchilate, prin intermediul CYP1A2, la metabolitul lor activ, acetaminofen.206 La persoanele sănătoase, acetaminofenul este eliminat în principal sub formă de O-sulfaţi şi O-glucuronide, cu doar o cantitate mică de

Acetanilida

O

O

CH3

O-sulfaţi/ O-glucuronide (metaboliţi majori) O

CYP1A2

CYP1A2

OH

Acetaminofen

Fenacetină

O

Lent

Rearanjare rapidă

OH

O

OCH2CH3

CH3

OCH2CH3

CYP2E1/CYP3A4

sulfatare/glucuronidare

NO-sulfaţi sau NO-glucuronide

NO-sulfaţi sau NO-glucuronide

N-acetilcisteină sau glutation

Cisteină inactivă sau
conjugaţi de glutation

hepatic sau

\“

Necroză hepatică sau insuficienţă renală

Figura 24.23 • Activarea metabolică a acetaminofenului şi a fenacetinei.

Metabolit N-hidroxilat (prin izoenzimele CYP2E1/CYP3A4), care poate fi sulfatat sau glucuronidat.217,218 Cantităţi mici din aceşti O-sulfaţi, dacă se acumulează în ficat sau tubii renali, se pot rearanja lent pentru a forma metaboliţii reactivi de N-acetiliminochinonă, prezentati în Figura 24. Cu toate acestea, aceşti metaboliţi reactivi, odată formaţi, sunt imediat dezactivaţi de glutation, mecanismul de apărare al organismului pentru detoxifierea metaboliţilor reactivi.

În contrast, un NO-sulfat similar al fenacetinei se va rearanja imediat în acest metabolit reactiv, N-acetiliminochinona, în timp ce NO-glucuronidul corespunzător poate fi, de asemenea, convertit lent în acest metabolit reactiv.217 Astfel, nu este surprinzător faptul că acetaminofenul este un medicament mult mai sigur decât fenacetina în ceea ce priveşte toxicitatea lor relativ redusă ca O-sulfaţii şi O-glucuronidele săi). Cu toate acestea, trebuie subliniat că toxicitatea indusă de acetaminofen poate fi mult crescută prin utilizarea concomitentă a băuturilor alcoolice, în special la persoanele alcoolice. Acest lucru se datorează faptului că atât izoenzimele CYP2E1 cât şi CYP3A4 sunt induse de consumul de alcool.218 Mai mult decât atât, consumul intens de cofeină, împreună cu alcoolul, ar creşte şi mai mult riscul de hepatotoxicitate mediată de alcool pentru acetaminofen.219 N-acetilcisteina este de obicei administrată ca antidot pentru a trata posibila otrăvire a acetaminofenului chiar înainte de determinarea nivelului de acetaminofen în plasmă. Similar cu glutationul, dezactivează metabolitul N-acetiliminochinonă înainte de a se schimba pentru a lega covalent proteinele celulare (Fig. 24.23).

ACETAMINOFEN

Acetaminofenul (cunoscut şi sub numele de paracetamol, APAP), un medicament analgezic/antipiretic bine consacrat, este frecvent utilizat singur OTC (Panado, Tempra, Tylenol) sau în combinaţie cu codeină (Tylenol 3), hidrocodonă (Vicodin) sau oxicodonă (Percocet) pentru tratamentul durerii uşoare până la moderate şi pentru a reduce febra. Este disponibil în mai multe forme fără prescripţie medicală şi este, de asemenea, comercializat în combinaţie cu aspirină şi cofeină (Excedrin, Vanquish).

Spre deosebire de aspirina sau ibuprofen, acetaminofenul este bine tolerat cu o incidenţă scăzută a efectelor secundare gastrointestinale. De asemenea, are o bună biodisponibilitate orală, un debut rapid şi un timp de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 2 ore după administrare. Deşi este un medicament pentru durere relativ sigur, trebuie recunoscute

câteva măsuri de precauţie, inclusiv să nu depăşească doza maximă recomandată de 4 g/zi. O doză zilnică mai mică de 2 g/zi este necesară la pacienţii care sunt alcoolici cronici sau au complicaţii renale.220

O MEDICAMENTE ANTIREUMATICE DE MODIFICARE A BOLII

RA este una dintre cele mai frecvente boli cronice, inflamatorii autoimune, care afectează aproximativ 1% din populaţia adultă a lumii.221 Se caracterizează prin inflamaţia persistentă a căptuşelii sinoviale a articulaţiilor care provoacă spanie, umflare şi rigiditate a extremităţilor superioare şi inferioare. RA, dacă este lăsată netratată, poate duce la leziuni permanente ale cartilajului articular şi ale oaselor, care în cele din urmă duc la dizabilitate şi o afectare semnificativă a calităţii vieţii.221,222 Un tratament tipic al RA poate implica o combinaţie de terapie fizică şi medicamentoasă, inclusiv aspirina, alte AINS sau glucocorticoizi, iniţial pentru a oferi ameliorarea simptomatică a durerii şi umflarea mai multă a bolii şi umflarea bolii sau a bolii. (DMARD) pentru a încetini progresia bolii de bază şi pentru a limita deteriorarea articulară în continuare.223,224.

DMARD, denumite uneori şi „medicamente antireumatice cu acţiune lentă", includ o clasă diversă de medicamente sintetice, cum ar fi metotrexat, hidroxiclorochina, sulfasalazină, leflunomidă, azatioprină, compuşi organici de aur sau imunobiologice utile pentru tratarea stărilor inflamatorii persistente asociate cu RA. DMARDs au mecanisme de acţiune foarte diferite care permit medicilor să individualizeze strategiile de tratament pentru a încetini progresia clinică şi radiografică a RA, chiar dacă durează între 6 săptămâni şi 6 luni pentru a realiza pe deplin oricare dintre efectele lor terapeutice.222,224-226.

În acest capitol, doar câteva dintre DMARD-urile sintetice utilizate în mod obişnuit sunt acoperite pentru a exemplifica diferite strategii de tratament. Cititorii interesaţi de informaţii mai detaliate privind structura-activitatea şi mecanismul de acţiuni ale acestor DMARD şi analogi înrudiţi ar trebui să consulte alte capitole din antimalarice (clorochină şi hidroxiclorochină), antiinfecţioase (sulfasalazină) şi agenţi antineoplazici (metotrexat, azatioprină, leflunomidă). Progresele recente în noile agenţi modificatori ai factorilor de necroză tumorală, cum ar fi etanercept, adalimumab şi infliximab, sunt acoperite într-un capitol separat intitulat „Imunobiologice" în acest text, precum şi în câteva recenzii recente.221,222,225-227.

Medicamente antireumatice modificatoare de boli sintetice

Cititorii ar trebui să consulte alte capitole din acest text pentru informaţii suplimentare cu privire la aceste medicamente.

METHOTREXAT

Metotrexatul (MTX, Rheumatrex), un medicament antifolat utilizat în tratamentul cancerului, a fost, de asemenea, utilizat în managementul bolii RA încă din anii 1950. Datorită debutului său terapeutic mai rapid în rândul tuturor DMARD-urilor şi eficacităţii

sale demonstrate, tolerabilităţii şi costului scăzut, MTX a fost terapia de primă linie pentru pacienţii cu RA care nu răspund numai la AINS.

Au fost sugerate cel puţin patru mecanisme de acţiune antiinflamatoare pentru capacitatea MTX de a încetini progresia bolii RA.222,228 În primul rând, MTX, fiind un antagonist de folat, previne proliferarea celulelor T dependente de antigen prin blocarea biosintezei de novo a pirimidinei, printr-o inhibare reversibilă a dihidrofolat-reductazei şi, de asemenea, a inhibat producţia de spermi-reductaze de folat-mediat.228. ţesut sinovial. Se crede că aceste poliamine sunt compuşii toxici responsabili de cauzarea leziunilor tisulare în RA. MTX poate reduce, de asemenea, concentraţia intracelulară de glutation, modificând astfel starea redox celulară care suprimă formarea radicalilor reactivi de oxigen în ţesutul sinovial. În cele din urmă, MTX, similar cu sulfasalazina, infliximab şi IL-4, poate, de asemenea, inhiba osteoclastogeneza (adică, eroziunea osoasă) la pacienţii cu RA, prin modularea interacţiunii dintre activatorul receptorului factorului nuclear kB, ligandul său şi osteoprotegrină.229

Metotrexatul este de obicei administrat într-o doză o dată pe săptămână, în intervalul de 15 până la 17,5 mg. Deşi are o bună biodisponibilitate orală (—70%), este mai eficient pe căi IM sau SC, deoarece captarea sa din tractul gastro-intestinal este mediată de un transportor saturabil, cunoscut sub numele de purtător de folat redus - 1.225,228 Cea mai mare parte a dozei de metotrexat administrată este eliminată prin urină prin metabolitul său fierbinte7.

Efectele secundare frecvente ale MTX includ greaţă, anemie şi ulceraţii ale mucoasei gastrointestinale. Utilizarea suplimentului de acid folinic pentru a reduce toxicităţile mediate de MTX, totuşi, nu este recomandată pacienţilor cu PR, deoarece dozele mari de acid folinic vor concura cu MTX pentru acelaşi transportor pentru absorbţia din tractul GI şi pentru absorbţia celulară. Astfel, poate inversa şi efectele antiinflamatorii ale MTX la pacientele cu RA.228 Mai mult, MTX poate provoca malformaţii congenitale la copiii nenăscuţi, de aceea este contraindicat femeilor în timpul sarcinii.

HIDROXICLOROCHINĂ ŞI CLOROCINĂ

Hidroxiclorochina (Plaquenil, Quineprox) este un medicament mai vechi folosit pentru tratarea malariei, care este utilizat mai des în tratamentul RA şi lupusul eritematos. Deşi mecanismul său de acţiune nu este cunoscut, a fost sugerată capacitatea sa de a interfera cu expresia genei TNF-a indusă de lipopolizaharide, prevenind astfel eliberarea de TNF-a din fagocitele mononucleare.230 Se administrează de obicei pe cale orală cu alimente sau lapte pentru a preveni iritaţia stomacului şi este preferată faţă de clorochina din cauza incidenţei mai mici a toxicului ocular. Cu toate acestea, utilizarea pe termen lung a acestui medicament necesită examinări periodice ale retinei din cauza retinopatiei rare, dar potenţial prevenibile asociate cu utilizarea sa, în special la o doză zilnică de peste 6,5 mg/kg.231

SULFASALAZINA

Sulfasalazina (Azufidina) este un promedicament azoic care este redus de bacteria prezentă în intestinul inferior la metaboliţii săi activi, sulfapiridină şi acid 5-aminosalicilic (5-ASA sau

mesalamină). A fost utilizat pentru tratamentul RA sau spondilită anchilozantă şi boli inflamatorii intestinale (IBD), cum ar fi colita ulceroasă şi boala Crohn.

În general, este de acord că efectele terapeutice ale sulfasalazinei în tratarea IBD se datorează în principal metabolitului său activ, 5-ASA. Se crede că 5-ASA funcţionează, prin mecanisme de acţiune similare cu salicilaţii discutaţi mai devreme, prin blocarea sintezei prostaglandinelor în intestinul inferior. Dine.232 Într-un studiu mai recent, s-a constatat că sulfasalazina şi sulfapiridina inhibă 5-aminoimidazol-4-carboxamidă ribonucleotidă transformilaza, o enzimă implicată în biosinteza purinelor de novo.233 Sulfasalazina inhibă, de asemenea, funcţia neutrofilelor, reduce imunoglobulinele prin suprimarea nivelului T-NF şi interferează cu suprimarea nivelului T-NF şi interferează cu funcţia de activare a imunoglobulinei B. În plus, ca şi metotrexatul, s-a demonstrat că sulfasalazina inhibă osteoclastogeneza, prevenind astfel eroziunea osoasă la pacienţii cu artrită.229,234.

Trebuie subliniat că aproximativ o treime dintre pacienţii trataţi pe termen lung cu sulfasalazină au întrerupt medicamentul din cauza reacţiilor adverse legate de doză, inclusiv greaţă, dispepsie, vărsături, dureri de cap, erupţii cutanate, tulburări gastrice, în special la pacienţii cu o doză zilnică mai mare de 4 g (sau un nivel seric de sulfapiridină peste 50 mg/l).

LEFLUNOMIDA

Leflunomida (Arava), un promedicament cu izoxazol, este un DMARD activ pe cale orală comercializat în 1998 pentru tratamentul RA. Este bine absorbit şi metabolizat extensiv in vivo la metabolitul său activ, 2-ciano-3-hidroxi-2-buteneamidă (teriflunomidă), rezultat din deschiderea inelului reductiv al inelului izoxazol (vezi Fig. 24.24). Spre deosebire de MTX, teriflunomida blochează proliferarea celulelor T prin inhibarea dihidroorotat dehidrogenazei, enzima limitatoare de viteză din biosinteza de novo a pirimidinei despre care se crede că este responsabilă pentru proprietăţile imunosupresoare ale leflunomidei.235,236 Din acest motiv, nu este surprinzător faptul că leflunomida are prima eficacitate comparabilă cu cea a leflunomidei. DMARD, MTX aşa cum s-a arătat în mai multe studii clinice deschise extinse.237 Totuşi, deşi leflunomida este bine tolerată ca MTX, în timpul utilizării sale au fost observate mai multe cazuri de neuropatie toxică, astfel încât monitorizarea atentă a stării neurologice a pacientului în timpul tratamentului este obligatorie.237 Ca şi MTX, leflunomida este contraindicată în sarcină sau la femeile care iau în considerare sarcina.

COMPUŞIILE DE AURU

Sărurile de aur, tiomalatul de aur de sodiu (Aurolat), aurotioglucoza (Solganal) şi auranofina (Ridaura) sunt cunoscute a fi eficiente în tratamentul PR de mai bine de 60 de ani.225 Descoperiri recente au sugerat că, auranofina, o sare de aur activă pe cale orală, inhibă factorul nuclear kB (NF-kB) care conduce la activarea căii de activare a semnalului TLR a căii de activare a semnalului TLR. blocarea formării de produse genice inflamatorii, cum ar fi citokinele şi COX-2.238 Deoarece zincul este o componentă necesară a NF-kB, un

factor de transcripţie care este esenţial pentru legarea sa de ADN, Yang şi colab.239 au sugerat că auranofinul funcţionează prin oxidarea anionilor tiolat de NF-kB care conţine zinc, necesitând astfel expresia disulfură a ADN-ului. Cu toate acestea, puţini pacienţi iau terapie cu sare de aur mai mult de 5 ani din cauza toxicităţii lor, inclusiv reacţii mucocutanate, proteinurie şi citopenii.222

ALTE BOLI-MODIFICAtoare

MEDICAMENTE ANTIREUMATICE

Alte DMARD care pot fi utilizate în tratamentul RA includ penicilamina (Cuprimine), un metabolit al penicilinei sau medicamentele anticancer citotoxice, cum ar fi clorambucil (Leukeran), azatioprină (Imuran) şi citofosfamidă (Cytoxan) sau alte imunosupresoare, cum ar fi ciclosifenoporina (ciclo‚ifenoporina) şi mico-sifenoporina. Cu toate acestea, majoritatea acestor medicamente sunt mai puţin utilizate din cauza toxicităţii lor.

O MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN MANAGEMENTUL GUTEI ŞI HIPERURICEMIEI

Spre deosebire de RA discutată mai devreme, guta este oarecum unică, prin aceea că cauza sa este bine cunoscută, prin urmare inflamaţia gută poate fi controlată şi tratată eficient cu medicamente.240,241 Guta este una dintre cele mai frecvente cauze de artrită inflamatorie acută la bărbaţii cu vârsta peste 40 de ani, caracterizată prin depunerea de urat monosodic în plânsul articulaţiilor şi cartigoza242. cristalele de urat de către neutrofilele umane (şi macrofagele) induce sinteza şi eliberarea unei glicoproteine, factorul chemotactic indus de cristale (CCF), despre care se crede că este stimulul iniţial în dezvoltarea atacurilor acute de gută.243 Artrita gută este, de asemenea, mai răspândită la bărbaţi decât la femei într-o proporţie de aproximativ 6 la 1.

Hiperuricemie

Hiperuricemia este definită ca având niveluri serice de acid uric mai mari de 7,0 mg/dL la bărbaţi sau mai mari de 6,0 mg/dL la femei. Deşi atacurile recurente de artrită gută la un pacient sunt de obicei asociate cu hiperuricemie, majoritatea persoanelor cu niveluri ridicate de urat seric sunt asimptomatice şi nu pot dezvolta niciodată gută.241,244 Acidul uric este un produs final metabolic normal al catabolismului nucleotidelor purinice (adică, adenina şi guanina), dar spre deosebire de alte mamifere, oamenii au nevoie de enzime pentru a oxida şi mai mult. acid uric în alantoină mai solubilă în apă (Fig. 24.25).241,245,246.

Factori de risc

În plus faţă de hiperuricemie, alţi factori care pot creşte şi riscul de apariţie a gutei includ hipertensiunea arterială, insuficienţa renală, obezitatea şi utilizarea tiazidelor sau a ansei.

diuretice sau consum mare de băuturi alcoolice şi alimente bogate în purine, cum ar fi carnea, ficatul, slănina, peştele şi fasolea.241,242 Prevalenţa gutei creşte şi la pacienţii cu transplant de organe care sunt trataţi cu ciclosporină. Mai mult, debutul precoce al gutei

(între 20 şi 30 de ani) este cel mai probabil rezultatul unor tulburări ereditare ale metabolismului purinelor, în special la cei care au un deficit de hipoxantin-guanin fosforiboziltransferază, de aceea trebuie evaluat înainte de a se administra un tratament adecvat.245,247.

Tratamentul artritei acute guoase

Scopul principal al farmacoterapiei artritei gutoase acute este rezolvarea rapidă a durerii şi a debilităţii. Tratamentul de elecţie în Statele Unite este utilizarea AINS pentru pacienţii cu un diagnostic stabilit de gută necomplicată (adică cei cu insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală sau boală gastro-intestinală).241,248 Pentru pacienţii care au ulcer peptic activ sau insuficienţă renală, alegerea este fie o doză IM de corticotropină (ACTH), fie o injecţie intra-glucocorticoidă. Aspectele chimice ale corticosteroizilor şi utilizările lor terapeutice sunt tratate într-un capitol separat din acest text. Colchicina este, în general, rezervată pentru profilaxia acutizărilor recurente, acute ale artritei gutoase sau la pacienţii la care diagnosticul de gută nu este încă confirmat.245,248.

COLCHICINA

Colchicina este un alcaloid izolat din porumburile uscate şi seminţele de Colchicum autumnale L., cunoscut în mod obişnuit sub numele de crocus de toamnă sau şofran de luncă, (vezi Fig. 24.26 pentru structură). Este indicat în mod special pentru tratamentul acut al artritei gutoase datorită capacităţii sale de a bloca producerea şi eliberarea CCF care mediază răspunsul inflamator din cauza cristalelor de urat, un mecanism diferit de acţiunea antimitotică a colchicinei, care este investigată pentru proprietăţile sale anticancerigene. artrita.248.249

Colchicina poate fi administrată oral sau intravenos. O doză orală mică de 0,6 mg este luată la fiecare 1 până la 2 ore, până la rezolvarea simptomelor de gută sau apariţia toxicităţii gastrointestinale, cum ar fi peristaltismul crescut, disconfortul abdominal, greaţa şi vărsăturile şi diareea. siguranţa şi eficacitatea colchicinei faţă de cea a AINS şi a corticosteroizilor, au furnizat dovezi puternice pentru eliminarea utilizării IV a colchicinei în tratamentul artritei gutoase acute, deoarece dozarea necorespunzătoare IV poate provoca supresia severă a măduvei osoase, insuficienţă renală şi deces. ineficientă.252 Utilizarea concomitentă a colchicinei pe cale orală cu oricare dintre statinele care scad colesterolul, inclusiv pravastatina (Pravachol), trebuie evitată, de asemenea, din cauza riscului crescut de neuromiopatie axonală care poate evolua spre rabdomioliză cu insuficienţă renală.253 Acest lucru se datorează faptului că majoritatea statinelor şi colchicinei sunt metabolizate primar de către CYP3 în lipa. De asemenea, colchicina poate induce miopatie acută la pacienţi atunci când este utilizată cu pravastatina, chiar dacă nu este metabolizată de CYP3A4, deoarece au acelaşi sistem de transport al efluxului de glicoproteină P.253.

Controlul hiperuricemiei

În general, dacă un pacient care are hiperuricemie și reapariția crizelor de artrită gutoasă (adică, mai puțin de două crize/an), guta poate fi de obicei controlată prin menținerea nivelurilor serice de urat sub limita de solubilitate (adică, la 6 mg/dL sau mai mică) cu medicamente care blochează sinteza acidului uric prin inhibarea medicamentului xantin oxidază prin eliminarea acidului uricosur din rinichi sau care promovează eliminarea acidului uricoric din rinichi. tubuli.244.245.248

INHIBITORI DE XANTIN OXIDAZĂ: ALOPURINOL, OXIPURINOL, FEBUXOSTAT

Alopurinolul (Zyloprim, Progout) este singurul inhibitor de xantin oxidază disponibil în această clasă. Este metabolizat rapid la izomerul său activ oxipurinol (Oxyprim), un medicament experimental aflat în prezent în studii de fază III, care are un timp de înjumătățire de aproximativ 15 ore, dar s-a descoperit că prezintă un profil de efecte secundare similar cu cel al alopurinolului (adică, 40% dintre cei alergici la alopurinol au o reactivitate încrucișată similară cu acest medicament).240 hipoxantina și, respectiv, xantina substratului, din cauza asemănării lor structurale cu xantina, pentru xantin oxidaza, blocând astfel formarea acidului uric din nucleozide purinice, adenină și guanină, așa cum se arată în Figura 24.25. În mod similar, alopurinolul (sau oxipurinolul) poate prezenta, de asemenea, potențiale interacțiuni medicamentoase cu alte medicamente, cum ar fi didanozina (agent antiviral), azatioprină și mercaptopurina (medicamente anticancerigene) și teofilina (medicament pentru astm). De exemplu, dacă unui pacient i se prescrie o rețetă pentru alopurinol și azatioprină (Imuran), atunci doza de azatioprină trebuie redusă cu cel puțin 50% pentru a evita riscul de mielosupresie de către azatioprină.254

Febuxostat este un inhibitor nou și selectiv, nonpurinic al xantin oxidazei, care așteaptă în prezent aprobarea FDA pentru tratamentul gutei cronice. Este mai eficient, la o doză zilnică de 80 sau 120 mg, decât alopurinolul la doza zilnică recomandată în mod obișnuit de 300 mg în scăderea nivelului seric de urat.255,256 Spre deosebire de alopurinol, are efecte minime asupra altor enzime implicate în metabolismul purinelor și pirimidinelor.

AGENȚI URICOSURICI: PROBENECID

SI SULFINPYRAZONE

Probenecidul (Benemid) și sulfinpirazona (Anturane) sunt agenți uricozuric care acționează prin prevenirea reabsorbției acidului uric din tubii proximali renali (vezi Fig. 24.26 pentru structuri).257 Sunt eficienți numai la pacienții cu funcție renală normală, care nu iau medicamente precum diuretice tiazidice care concurează pentru transportul renal prin sistemul de transport al acidului organic și al ATS. tubii proximali. În plus, pacienții care utilizează probenecid ar trebui, de asemenea, să fie sfătuiți să evite utilizarea oricăror salicilați în doze mai mari de 81 mg/zi sau diuretice care conțin sulfonamide, cum ar fi furosemid, deoarece utilizarea concomitentă a oricăror salicilați sau diuretice îi poate anula activitatea uricozurice.242

Probenecid

Probenecidul (Benemid) este cel mai utilizat agent uricozuric în Statele Unite. Este excretat selectiv în tubii renali de către OATS. Este metabolizat pe scară largă prin N-dealchilare sau «-oxidare, urmată de conjugarea de fază II în metabolitul activ, p-sulfamil hipurat, care prezintă o afinitate mare, similară p-aminohipuratului, pentru legarea la OATS, prevenind astfel reabsorbţia acidului uric din tubii proximali renali (Fig.26).

Sulfinpirazonă

Sulfinpirazona (Anturane) îşi produce acţiunea uricosurică în mod similar cu cea a probenecidului şi este indicată pentru tratamentul artritei gutoase cronice şi recurente. Este bine absorbit, aproximativ 50% din doza administrată fiind excretată sub formă de medicament nemodificat în tubii renali. Restul medicamentului este metabolizat în principal prin intermediul CYP2C9 în metaboliţii sulfuri şi sulfon corespunzători, astfel încât poate potenţa efectul anticoagulant al warfarinei.258

O TRIPTANI

Triptanii sunt medicamente sigure şi eficiente pentru tratamentul avortiv, dar nu pentru profilactic, al migrenei moderate până la severe şi al durerilor de cap în grup.259 Datorită afinităţii şi selectivităţii lor mai mari pentru receptorii serotoninei 5-HT1B/1D de la fibrele nervului trigemen şi vascularizaţia durală, ei sunt capabili să inducă aceste situsuri de vasoconstricţie, vasoconstricţie şi ameliorare a durerii. reducând inflamaţia neurogenă asociată cu aceste tulburări.259,260 Totuşi, triptanii sunt adesea contraindicaţi la pacienţii cu hipertensiune arterială necontrolată, în special cei cu boli vasculare coronariene, chiar dacă există mult mai puţini receptori 5-HT1B găsiţi în vasele de sânge coronariene şi în vasculaturile periferice decât în vasele de sânge craniene. a triptanilor atunci când aleg dintre medicamentele disponibile din cauza diferenţelor lor farmacocinetice.261,262.

Fiziopatologia migrenei

Migrena, o cefalee recurentă şi debilitantă, afectează aproximativ 12% din populaţia mondială, cu o prevalenţă mai mare la femei (~18%) decât la bărbaţi (~6%).259 În cea mai recentă clasificare şi criterii de diagnosticare pentru tulburările de cefalee publicate de Comitetul de clasificare a durerilor de cap al Societăţii Internaţionale pentru Cefalee, termenii, comun şi fără migrenă clasică, au fost înlocuiţi cu migrenă şi migrenă. respectiv.263 Pacienţii descriu adesea atacul lor de migrenă ca având o durere de cap intensă, pulsatorie şi pulsantă, care durează de la 4 ore până la 3 zile, dacă nu este tratată corespunzător.259,260 În plus faţă de această durere chinuitoare, pacienţii cu migrenă au adesea alte simptome precum greaţă, vărsături, sensibilitate la lumină (fotofobie), sunet (fonofobie) sau mişcări care le pot afecta grav calitatea vieţii.

Deşi etiologia migrenelor rămâne puţin înţeleasă, se crede că activarea nociceptorilor meningieni la nivelul sistemului trigeminovascular intracranian (TGVS, denumită şi calea durerii trigemenului) joacă un rol cheie în promovarea durerii de cap şi a altor simptome asociate migrenelor. Doar două dintre cele mai proeminente teorii sunt discutate pe scurt în această secţiune.

TEORIA VASCULARĂ A MIGRENALOR

Conform teoriei vasculare, vasodilataţia anastomozelor arterio-venoase carotide craniene (locurile multor receptori 5-HTib/id) şi a vaselor meningeale, durale, cerebrale sau piale (locurile primare ale receptorilor 5-HT1B) joacă un rol important în patogeneza migrenelor şi este responsabilă pentru durerile de cap asociate cu migrenele2625. Vasoconstricţia craniană indusă de sumatriptan este blocată selectiv de un antagonist selectiv al 5-HT1b, şi nu de un antagonist al 5-Ht1d, oferă un sprijin suplimentar acestei teorii vasculare a migrenelor.267

TEORIA INFLAMAŢIEI NEUROGENE

A MIGRENALOR

Această teorie sugerează că migrenele apar ca urmare a unei declanşări anormale a nociceptorilor meningieni la TGVS. Activarea neuronilor trigeminali eliberează peptide vasoactive, inclusiv peptida legată de gena calcitoninei (CGRP, o peptidă vasodilatatoare), substanţa P şi neurokinina A (ambele joacă un rol important în transmiterea durerii, precum şi în activarea răspunsurilor imune şi a inflamaţiei neurogene) pe ţesutul dural, unde aceste peptide produc un răspuns local inflamator cunoscut sub numele de peptide inflamatorii neurogenice. vasodilataţie, în special la nivelul membranelor durale din jurul creierului (în principal rezultat al CGRP), producând astfel durerea asociată atacurilor de migrenă. Alte dovezi care susţin această teorie ca cauză de bază a migrenelor pot fi găsite dintr-un studiu recent care leagă degranularea mastocitelor durale de activarea prelungită a căii durerii trigemenului şi inflamaţia neurogenă.268

Descoperirea acestor peptide vasoactive oferă noi ţinte pentru proiectarea viitoare a medicamentelor nonvasoconstrictoare, nontriptanilor, cum ar fi antagoniştii CGRP, pentru tratamentul acut şi preventiv al migrenei şi al durerilor de cap în grup.259,269.

Relaţia structură-activitate

Toţi triptanii disponibili clinic posedă proprietăţi farmacodinamice comparabile. Toate leagă şi stimulează serotonina 5-HT1b/1d cu afinitate în intervalele nanomolare scăzute, astfel că sunt la fel de eficiente pentru tratamentul acut al migrenei.262,270 Cu toate acestea, toate au proprietăţi farmacocinetice diferite şi profiluri de efecte secundare care variază ca tip şi severitate.261 Astfel, nu sunt în mod egal de prevenire a recurenţei lor, deoarece diferenţa de recurenţă a migrenei previne în egală măsură. Ele diferă, de asemenea, prin potenţialul lor de a induce reacţii adverse asupra SNC legate de medicamente, în special somnolenţă şi parestezie, care pot duce la nerespectarea de către pacient a unei migrene altfel eficace 270.

tratament.270

Tabelul 24.2 rezumă proprietăţile farmacocinetice ale triptanilor disponibili clinic, care contribuie la eficacitatea, siguranţa şi tolerabilitatea lor.259,262,270-274. O privire rapidă

asupra structurilor lor chimice (vezi Fig. 24.27) dezvăluie două tipuri structurale generale, care ar putea oferi câteva perspective pentru aceste diferenţe.

Triptanii care conţin 3-alchilaminoetil (sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan şi almotriptan) sunt substraturi pentru monoaminoxidaza hepatică de tip A (MAO-A), deoarece

de asemănarea lor structurală cu 5-HT, substratul preferat pentru MAO-A. Toți au o durată de acțiune relativ scurtă (de exemplu, 2-3 ore) din cauza inactivării metabolice de primă trecere de către MAO-A într-un metabolit al acidului indol acetic care este eliminat rapid ca glucuronide corespunzătoare. Astfel, utilizarea acestor triptani necesită doze repetate pentru a preveni reapariția atacului de migrenă. De asemenea, sunt contraindicate cu utilizarea concomitentă a oricăror inhibitori MAO, în special inhibitori ai MAO-A, cum ar fi medicamentul antidepresiv, moclobemid (Aurorix, Mauerix).261,273.

Eletriptanul, frovatriptanul şi naratriptanul, pe de altă parte, cu lanțul lor lateral 3-alchilamino fuzionat într-o structură de inel carbociclic, toate au timpi de înjumătățire prin eliminare mult mai lungi şi au raportat o incidenţă mai scăzută a recurenţei cefaleei.273 Acest lucru se datorează faptului că nu sunt un substrat pentru MAO-A (amfetamina suplimentară pentru MAO-A, deoarece are un substrat suplimentar pentru MAO-metil nu este un substrat pentru gruparea terminală a metilului). funcție). Acești triptani sunt degradați în principal de izoenzimele CYP hepatice (CYP1A2, 2d6, 3A4), dar biodisponibilitatea lor poate fi alterată cu un medicament care inhibă sau induce aceste izoenzime CYP275. inhibitori, cum ar fi ketoconazolul sau nefazodona, fără ajustarea adecvată a dozelor.275

Cele mai mari incidenţe raportate de toxicități SNC induse de medicamente au fost găsite cu eletriptan (14% la doza de 80 mg), zolmitriptan (11,5% la doza de 5 mg) și rizatriptan (9,4% la doza de 5 mg).

doza mg). Toți au metaboliți activi N-demetilați, care pot pătrunde cu uşurinţă în creier datorită lipofilității lor ridicate.270 Astfel, prezenţa acestui metabolit activ în creier şi lipofilitatea ridicată a triptanului părinte au fost sugerate ca un factor pentru a contribui la efectele secundare observate ale triptanilor pe SNC. din cauza solubilității mai mari în apă a metabolitului său activ N-demetilat, care îl împiedică să intre în creier, în timp ce sumatriptanul, almotriptanul şi naratriptanul au toate o incidenţă foarte scăzută raportată a efectelor secundare pe SNC, deoarece nu au metaboliți activi semnificativi clinic.270,276.

Donitriptanul, un agonist 5-HT1B/1D unic de înaltă eficacitate şi selectivitate ridicată (adică, cu activitate intrinsecă ridicată care se apropie de cea a agonistului endogen 5-HT) aflat în prezent în studii clinice în stadiu avansat, este un nou derivat de arilpiperazol cu o consistenţă mult mai bună a ameliorării durerii şi o incidenţă mai scăzută a migrenei mai mult, spre deosebire de sumatanul277. poate bloca, de asemenea, nervii senzoriali trigemeni sensibili la capsaicină de la eliberarea CGRP, rezultând vasodilatație craniană selectivă şi nocicepție centrală.278

Mecanismul de acţiune

Triptanii sunt special proiectaţi pentru a se lega de receptorii 5-HT1B/1D, pe baza constatărilor că receptorii 5-HT1B sunt prezenţi în vasele de sânge craniene279,280 şi receptorii 5-HT1B/1D se găsesc în calea durerii trigemenului. acţiunea sa agonistă asupra receptorilor 5-HT1B,

inducând astfel vasoconstricţia vaselor de sânge meningeale, durale sau piale.279 (b) Triptanii inhibă, de asemenea, inflamaţia neurogenă prin stimularea sa presinaptică a receptorilor 5-HT1D şi/sau prin acţiunea sa suplimentară asupra receptorilor 5-HT1B/1D.281 (c) Triptanii ameliorează cel mai probabil acţiunea de transmitere a durerii la nivelul migrenei prin intermediul căii sale dureroase. 5- HT t 259.279.280

Receptorii HT1B/1D/1F.

Medicamente antimigrenoase care acţionează asupra receptorilor 5-HT|B/iD

SUMATRIPTAN (IMITREX)

Sumatriptan a fost primul triptan aprobat (1991) pentru tratamentul acut al migrenei. Are cea mai scăzută biodisponibilitate orală dintre toţi triptanii din cauza lipofilităţii sale scăzute. Disponibilitatea multor forme de dozare diferite (de exemplu, un comprimat oral, o injecţie SC, o formulare de spray nazal şi un supozitor) permite flexibilitatea adaptării terapiei la nevoile fiecărui pacient, făcând astfel sumatriptanii un medicament foarte util pentru tratamentul acut al migrenei. Cu toate acestea, sumatriptanul este contraindicat cu inhibitori de monoaminooxidază deoarece este degradat în principal de MAO-A hepatic. Astfel, poate necesita dozare frecventă ca urmare a duratei sale scurte de acţiune pentru a preveni reapariţia migrenei.262,282.

ZOLMITRIPTAN (ZOMIG, ZOMIG-ZMT)

Zolmitriptan, al doilea triptan comercializat (aprobat în 1997), are o biodisponibilitate mult mai bună (40%-48%) decât sumatriptanul. Se absoarbe rapid după administrarea spray-ului oral sau nazal. Are, de asemenea, o formulare de comprimate care se dezintegra pe cale orală (Zomig ZMT), care poate fi luată fără apă. Zolmitriptanul suferă o N-demetilare rapidă prin CYP1A2 la un metabolit mai puternic, activ, N-desmetilzolmitriptan, care este de 2 până la 6 ori mai puternic decât medicamentul de bază. că efectele terapeutice şi în special efectele secundare pe SNC ale zolmitriptanului trebuie parţial atribuite nivelurilor plasmatice ale acestui metabolit activ, cel puţin până când acesta este degradat în continuare de MAO-A hepatic la derivaţii săi inactivi de acid indol acetic.262,283.

NARATRIPTAN (AMERGE, NARAMIG)

Naratriptan, al treilea triptan aprobat în 1998, este unul dintre cei mai lipofili triptani comercializaţi până în prezent. Are o biodisponibilitate mult îmbunătăţită (63% la bărbaţi şi 74% la femei), o afinitate mai mare pentru receptorii 5-HT1B/1D (de 3-6 ori) şi o rată de recurenţă mai mică decât sumatriptanul datorită timpului său de înjumătăţire prin

eliminare mult mai lung. un metabolit activ N-demetilat şi o excreţie renală semnificativă (>70% din naratriptan este excretat nemodificat, iar restul dozei administrate este degradat prin intermediul mai multor izoenzime CYP).262,270,286.

RIZATRIPTAN (MAXALT)

Rizatriptan, aprobat în 1998, este un triptan cu acţiune rapidă datorită lipofilităţii sale moderate, dar are un timp de înjumătăţire prin eliminare foarte scurt similar cu sumatriptanul (adică, ca şi sumatriptanul, este metabolizat în principal de MAO-A). Singurele avantaje ale acestui medicament în comparaţie cu sumatriptan sunt că are un debut puţin mai rapid şi că are o formulare de comprimate care se dezintegra pe cale orală, care poate fi luată fără apă.262

ALMOTRIPTAN (AXERT)

Almotriptanul, comercializat în 2000, are cea mai mare biodisponibilitate orală dintre toţi triptanii (vezi Tabelul 24.2). Este metabolizat atât de MAO-A, cât şi de CYP3A4, deci are un profil de efecte secundare mai favorabil în comparaţie cu sumatriptan. Cu toate acestea, este disponibil numai sub formă de tablete de 12,5 mg.

FROVATRIPTAN (FROVA)

Frovatriptan este un triptan mai nou introdus pe piaţă în 2001. Odată cu încorporarea unei catene laterale 3-alchilamino într-o structură de inel carbazol, nu este un substrat pentru MAO-A sau CYP3A4. Astfel, spre deosebire de ceilalţi triptani disponibili clinic, posedă o durată de acţiune mult mai lungă, cu mai puţine interacţiuni medicament-medicament cu inhibitori MAO sau cu medicamente metabolizate de izoenzimele CYP3A4.274,276 Este metabolizat în primul rând de CYP1A2 pentru a da metabolitul său activ, N-desmetil-frovatriptan, care are aproximativ o treime din frovatriptan. Receptori 5-HT1D/1B, dar cu timp de înjumătăţire plasmatică de trei ori mai mare al medicamentului părinte.276,287

Frovatriptan are, de asemenea, cea mai mare afinitate pentru receptorii 5-HT1B din creier şi cel mai lung timp de înjumătăţire prin eliminare dintre toţi triptanii.273,288 Singurul dezavantaj al acestui medicament este începutul său mai lent de acţiune din cauza solubilităţii sale mai mari în apă. Cu toate acestea, este un medicament de elecţie pentru pacienţii cu migrene de lungă durată sau dacă recurenţa este o problemă.273

ELTRIPTAN (RELPAX)

Eletriptan, introdus pe piaţă în 2002, este cel mai nou triptan cu cea mai mare afinitate pentru receptorii 5-HT1B 5-HT1D şi 5-HT1F. Este unul dintre cei mai lipofili triptani comercializaţi până în prezent şi este bine tolerat şi sigur în intervalul său de dozare de 20 până la 80 mg.275 Cu toate acestea, este metabolizat în principal (>90%) de către izoenzima CYP3A4 la metabolitul său activ, N-desmetileletriptan, care reprezintă aproximativ 10% până la 28% din concentraţia plasmatică a medicamentului. Administrarea concomitentă de eletriptan cu inhibitori puternici ai CYP3A4, cum ar fi ketoconazol, itraconazol, nefazodonă,

troleandomicină, claritromicină, ritonavir şi nelfinavir poate necesita reducerea dozei şi o monitorizare mai atentă a efectelor secundare pe SNC. Pompele de eflux al glicoproteinei P care sunt responsabile pentru îndepărtarea lor din creier, administrarea concomitentă de eletriptan cu un inhibitor şi/sau inductor cunoscut al glicoproteinei P, cum ar fi digoxină, diltiazem, verapamil sau St. John's Worth ar duce la niveluri mai mari ale metabolitului său activ în creier şi, astfel, o rată mai mare a efectelor secundare raportate pentru acest medicament pentru SNC.

Un pacient este adus la camera de urgenţă cu ajutorul unei ambulanţe. El nu răspunde la întrebări, are o frecvenţă respiratorie de 4 respiraţii pe minut şi o saturaţie arterială de oxigen (SpO2) de 82% măsurată prin pulsximetria degetului. La examenul fizic, pe antebraţe sunt identificate mai multe semne de injecţie (urme), iar pacientul prezintă, de asemenea, o erupţie cutanată peste trunchi. Diagnosticul suspectat este o supradoză de heroină. Asistenta cheamă la farmacie 50 mg difenhidramină pentru a trata erupţia cutanată. Nu o distribui, de ce?

O proaspătă mămică vine la farmacie pentru a-şi completa reţeta de codeină, prescrisă pentru durerile de episiotomie. Este îngrijorată pentru că bebeluşul ei alăptat de 2 săptămâni este extrem de letargic, doarme toată ziua şi pare să nu răspundă la stimuli. Îi recomandaţi să aducă imediat copilul la camera de urgenţă. Ce polimorfism genetic bănuiţi că are mama? Ce pericol prezintă acest lucru pentru copilul ei alăptat?

Un pacient se prezintă la farmacie cu o reţetă pentru Vicodin ES; 2 comprimate q 6 ore non-stop; #240; refills = zero. Nu o distribui, de ce?

Un bărbat în vârstă de 72 de ani care ia medicamentul antiaritmic chinidină de 4 ani îşi tratează singur diareea cu Imodium (loperamidă). Fiul lui vă sună la farmacie pentru a vă anunţa că tatăl lui este foarte somnoros, elevii lui sunt ştiri şi că se comportă „foarte ciudat". Bănuieşti că loperamida are efecte asupra SNC. Care este motivul farmacologic din spatele interacţiunii medicament-medicament chinidină-loperamidă?

Diflunisal este un inhibitor neselectiv de COX puternic, cu acţiune prelungită. Explicaţi cum se leagă acest medicament de enzima COX-1 şi cum este eliminat din organism.

Oferiţi un motiv biochimic pentru care acetaminofenul, spre deosebire de aspirina şi alte AINS, este un medicament analgezic/antipiretic cu acţiune centrală, care nu are activitate antiinflamatoare.

Oferiţi o posibilă justificare pentru ce inductorii CYP3A4 pot creşte clearance-ul diclofenacului, totuşi inhibitorii CYP3A4 au un efect redus sau deloc asupra profilului său farmacocinetic.

Se spune că Sulindac, un inhibitor neselectiv de COX puternic, are un risc mai mic de sângerare gastrică şi nefrotoxicitate decât alte AINS asemănătoare aspirinei, cum ar fi indometacina. Explica.

Furnizaţi o posibilă raţiune chimică/biochimică pentru care frovatriptanul are o toxicitate mult mai mică pe SNC decât eletriptanul.

REFERINŢE

Anonim. Departamentul de Sănătate, Educaţie şi Bunăstare al SUA. Comitetul interagenţii pentru noi terapii pentru durere şi disconfort: Raport către Casa Albă, 1979.

Katz, NP, Adams, EH, Benneyan, JC, şi colab.: Clin. J. Pain 23:103-118, 2007.

Staats, PS: J. Pain Symptom Manage. 24:S4-S9, 2002.

Fields, HL: Pain 129:233-234, 2007.

Hobson, AR şi Aziz, Q.: News Physiol. Sci. 16:109-114, 2003.

Riley, JL, III, Wade, JB, Myers, CD şi colab.: Pain 100:291-298,

2002.

Loeser, JD şi Melzack, R.: Lancet 353:1607-1609, 1999.

Besson, JM: Lancet 353:1610-1615, 1999.

Zimmermann, M.: Eur. J. Pharmacol. 429:23-37, 2001.

Baliki, MN, Chialvo, DR, Geha, PY, et al.: J. Neurosci. 26:12165-12173, 2006.

Kumar, N.: Orientările normative ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii privind managementul durerii - Raportul unui studiu Delphi. 2007.

Koyama, T., McHaffie, JG, Laurienti, PJ, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 102:12950-12955, 2005.

Price, DD: Science 288:1769-1772, 2000.

Price, DD, Greenspan, JD şi Dubner, R.: Pain 106:215-219,

2003.

Seminowicz, DA şi Davis, KD: Pain 130:8-13, 2007.

Goffaux, P., Redmond, WJ, Rainville, P., şi colab.: Pain 130:137-143,

2007.

Jensen, TS şi Baron, R.: Pain 102:1-8, 2003.

Zech, DFJ, Grond, S., Lynch, J., şi colab.: Pain 63:65-76, 1995.

Barakzoy, AS şi Moss, AH: J. Am. Soc. Nefrol. 17:3198-3203, 2006.

Goldstein, A., Lowney, LI şi Pal, BK: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 68:1742-1747, 1971.

Pert, CB şi Snyder, SH: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 70:2243-2247, 1973.

Hughes, J., Smith, TW şi Kosterlitz, HW: Nature 258:577-579, 1975.

Morley, JS: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20:81-110, 1980.

Clement-Jones, V., McLoughlin, L., Tomlin, S., şi colab.: Lancet 2:946-949, 1980.

Kenyon, JN, Knight, CJ şi Wells, C.: Acupunct. Electrother. Res. 8:17-24, 1983.

Tseng, LF, Narita, M., Suganuma, C., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 292:576-583, 2000.

New, DC şi Wong, YH: Neurosignals 11:197-212, 2002.

Klavdieva, MM: Neuroendocrinol. 17:247-280, 1996.

Zioudrou, C., Streaty, RA şi Klee, WA: J. Biol. Chim. 254:2446-2449, 1979.

Wittert, G., Hope, P. şi Pyle, D.: Biochem. Biophys. Res. comun. 218:877-881, 1996.

Stein, C., Hassan, A., Przewlocki, R., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 87:5935-5939, 1990.

Corbett, AD, Henderson, G., McKnight, AT, şi colab.: Br. J. Pharmacol. 147 Suppl 1:S153-S162, 2006.

Waldhoer, M., Bartlett, SE şi Whistler, JL: Annu. Rev. Biochim. 73:953-990, 2004.

Trescot, AM, Datta, S., Lee, M., şi colab.: Pain Physician 11:S133-S153, 2008.

Pogozheva, ID, Lomize, AL şi Mosberg, HI: Biophys. J. 75:612-634, 1998.

Chaturvedi, K., Shahrestanifar, M. şi Howells, RD: Brain Res. Mol. Brain Res. 76:64-72, 2000.

Boettcher, C., Fellermeier, M., Boettcher, C., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 102:8495-8500, 2005.

Valiquette, M., Vu, HK, Yue, SY, şi colab.: J. Biol. Chim. 271:18789-18796, 1996.

Befort, K., Tabbara, L., Kling, D., şi colab.: J. Biol. Chim. 271:10161-10168, 1996.

Negus, SS, Gatch, MB, Mello, NK, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 286:362-375, 1998.

Aldrich, JV şi Vigil-Cruz, SC: Analgezice narcotice. În Abraham DJ, (ed.). Chimia medicinală a lui Burger şi descoperirea medicamentelor. New York, John Wiley and Sons, 2003.

Portoghese, PS, Moe, ST şi Takemori, AE: J. Med. Chim. 36:2572-2574, 1993.

Portoghese, PS, Sultana, M., Nagase, H., et al.: J. Med. Chim. 31:281-282, 1988.

Broom, DC, Jutkiewicz, EM, Rice, KC, şi colab.: Jpn. J. Pharmacol. 90:1-6, 2002.

Mansour, A., Hoversten, MT, Taylor, LP şi colab.: Brain Res. 700:89-98, 1995.

Nagase, H., Hayakawa, J., Kawamura, K., şi colab.: Chem. Farmacia. Taur. (Tokio) 46:366-369, 1998.

Wadenberg, MG: CNS Drug Rev. 9:187-198, 2003.

Chavkin, C., Sud, S., Jin, W., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 308:1197-1203, 2004.

Wang, Y., Tang, K., Inan, S., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 312:220-230, 2005.

Reinscheid, RK, Higelin, J., Henningsen, RA, şi colab.: J. Biol. Chim. 273:1490-1495, 1998.

Broccardo, M., Guerrini, R., Morini, G., şi colab.: Peptides 28:1974-1981, 2007.

Schiff, PLJ: Amer. J. Pharm. Educ. 66:186-194, 2002.

Novak, BH, Hudlicky, T., Reed, JW, şi colab.: Curr. Org. Chim. 4:343-362, 2000.

McQuay, HJ şi Moore, RA: Probleme cu opioide şi metabolismul şi excreţia morfinei. În Manual de farmacologie experimentală. Springer Verlag KG, 1997, voi. 130, p. 335-360.

Buetler, T., Wilder-Smith, O., Wilder-Smith, C., şi colab.: Br. J. Anaesth. 84:97-99, 2000.

Lotsch, J., Skarke, C., Schmidt, H., şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 79:35-48, 2006.

Vree, TB, van Dongen, RT şi Koopman-Kimenai, PM: Int. J. Clin. Practică. 54:395-398, 2000.

Skarke, C., Darimont, J., Schmidt, H., şi colab.: Clin. Pharmacol. Acolo. 73:107-121, 2003.

Lotsch, J., Kobal, G. şi Geisslinger, G.: Clin. Neurofarmacol. 21:351-354, 1998.

Eckhardt, K., Li, S., Ammon, S., şi colab.: Pain 76:27-33, 1998.

Schroeder, K. şi Fahey, T.: Cochrane Database Syst. Rev. (4): CD001831, 2004.

Casy, AF şi Parfitt, RT: Chimia şi receptorii analgezicelor opioide. New York, Plenum Press, 1986, p. 518.

Willette, RE: Cap. 22 Agenţi analgezici. În Block, JH, şi Beale, JM, Jr., (eds.). Manualul lui Wilson şi Gisvold de chimie organică, medicinală şi farmaceutică, ed. a 11-a. New York, Lippincott Williams şi Wilkins, 2004, pp. 731-766.

Kaplan, HL, Busto, UE, Baylon, GJ, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 281:103-108, 1997.

Poyhia, R., Seppala, T., Olkkola, KT, şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 33:617-621, 1992.

Anonim. Drug Abuse Warning Network, 2005: estimări naţionale ale vizitelor la departamentele de urgenţă legate de droguri Seria D-29, Publicaţia DHHS Nr. (SMA) 07-4256, Rockville, MD, accesat la 28 ianuarie 2008.

Prommer, EE: J. Palliat. Med. 10:1228-1230, 2007.

Stringer, M., Makin, MK, Miles, J., şi colab.: d-morfina, dar nu l-morfina, are afinitate micromolară scăzută pentru situsul necompetitiv N-metil-D-aspartat în creierul anterior de şobolan. Posibile implicaţii clinice pentru managementul durerii neuropatice. Neurosci. Lett. 295:21-24, 2000.

Anonim. Administraţia Serviciilor pentru Abuz de Substanţe şi Sănătate Mintală, Biroul de Studii Aplicate. Raportul NSDUH: Utilizarea abuzivă a medicamentelor pentru tuse şi răceală fără prescripţie medicală în rândul persoanelor cu vârsta între 12 şi 25 de ani. Rockville, MD, 10 ianuarie 2008.

Smith, SM, Schroeder, K. şi Fahey, T.: Cochrane Database Syst. Rev. (1): CD001831, 2008.

Ball, J. şi Alexson, SH: Raportul Dawn: vizite la departamentul de urgenţă care implică dextrometorfan. Rockville MD, Administraţia pentru abuzul de substanţe şi serviciile de sănătate mintală, 2006, 32, 1-4.

Abraham, RB, Marouani, N. şi Weinbroum, AA: Ann. Surg. Oncol. 10:268-274, 2003.

Sindrup, SH şi Jensen, TS: Pain 83:389-400, 1999.

Anonim. Fişă de ambalaj: Talwin Nx. septembrie 2006, 7.

Zacny, JP, Hill, JL, Black, ML, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 286:1197-1207, 1998.

Gear, RW, Gordon, NC, Heller, PH şi colab.: Neurosci. Lett. 205:207-209, 1996.

Gear, RW, Miaskowski, C., Gordon, NC, şi colab.: Pain 83:339-345,

1999.

Zhang, J., Burnell, JC, Dumaual, N., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 290:314-318, 1999.

Latta, KS, Ginsberg, B. şi Barkin, RL: Am. J. Ther. 9:53-68,

2002.

Simopoulos, TT, Smith, HS, Peeters-Asdourian, C., şi colab.: Arch. Surg. 137:84-88, 2002.

Seifert, CF şi Kennedy, S.: Pharmacotherapy 24:776-783,

2004.

Tissot, TA: Anesthesiology 98:1511-1512, 2003.

Palmer, KR, Corbett, CL, and Holdsworth, CD: Gastroenterology 79:1272-1275, 1980.

McCarron, MM, Challoner, KR şi Thompson, GA: Pediatrics 87:694-700, 1991.

Baker, DE: Rev. Gastroenterol. dezordine. 7 Suppl 3:S11-S18, 2007.

Sandhu, BK, Tripp, JH, Candy, DC, şi colab.: Gut 22:658-662, 1981.

Schinkel, AH, Wagenaar, E., Mol, CA, şi colab.: J. Clin. Investi. 97:2517-2524, 1996.

Subramanian, G., Paterlini, MG, Portoghese, PS, et al.: J. Med. Chim. 43:381-391, 2000.

Westmoreland, CL, Hoke, JF, Sebel, PS, şi colab.: Anesthesiology 79:893-903, 1993.

Anonim. Dolophine Hydrochloride CII (Methadone Hydrochloride Tablets, USP) prospect, Roxane Laboratories, Inc., revizuit 10/2006.

Gerber, JG, Rhodos, RJ şi Gal, J.: Chirality 16:36-44, 2004.

Foster, DJ, Somogyi, AA şi Bochner, F.: Br. J. Clin. Pharmacol. 47:403-412, 1999.

Iribarne, C., Berthou, F., Baird, S., şi colab.: Chem. Res. Toxicol. 9:365-373, 1996.

Totah, RA, Sheffels, P., Roberts, T., şi colab.: Anesthesiology 108:363-374, 2008.

Wang, J. şi DeVane, CL: Drug Metab. Dispos. 31:742-747,

2003.

Fick, DM, Cooper, JW, Wade, WE şi colab.: Arch. Intern. Med. 163:2716-2724, 2003.

Ulens, C., Daenens, P. şi Tytgat, J.: Cardiovasc. Res. 44:568-578, 1999.

Willens, JS: Pain Manag. Asistente medicale. 7:43-43, 2006.

Anonim. Tramadol HCl Tablets, Ultram, prospect, OrthoMcNeil, revizuit decembrie 1999.

Evans, GR, Henshilwood, JA şi O'Rourke, J.: Tetrahedron Asymmetry 12:1663-1670, 2001.

Potschka, H., Friderichs, E. şi Loscher, W.: Br. J. Pharmacol. 131:203-212, 2000.

Scott, LJ şi Perry, CM: Drugs 60:139-176, 2000.

Raffa, RB, Friderichs, E., Reimann, W., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 267:331-340, 1993.

Raffa, RB: J. Clin. Farmacia. Acolo. 33:101-108, 2008.

Anonim. Biroul DEA pentru Controlul Diversiunilor, Nalbuphine. (http://www.deadiversion.usdoj.gov/drugs_concern/nalbuphine.htm),

2008.

Anonim. Nubaine (clorhidrat de nalbufină), prospect, Endo Pharmaceuticals Inc., actualizat în ianuarie 2005.

Aitkenhead, AR, Lin, ES şi Achola, KJ: Br. J. Clin. Pharmacol. 25:264-268, 1988.

Anonim. Comunicat de presă: Penwest începe studiul clinic de faza IIa de dozare a Nalbuphine ER. (http://www.penwest.com/2008).

De Souza, E., Schmidt, W. şi Kuhar, M.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 244:391-402, 1998.

Gunion MW, Marchionne AM şi Anderson, CTM: Acute Pain 6:29-39, 2004.

Commiskey, S., Fan, LW, Ho, IK, şi colab.: J. Pharmacol. Sci. 98:109-116, 2005.

Anonim. Revizuirea critică a butorfanolului; Al 34-lea Comitetul de experţi al OMS pentru dependenţa de droguri (ECDD) 2006.
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4.1Buthorphanol CritReview.pdf.

Megarbane, B., Hreiche, R., Pirnay, S., şi colab.: Toxicol. Apoc. 25:79-85, 2006.

Dahan, A., Yassen, A., Romberg, R., şi colab.: Br. J. Anaesth. 96:627-632, 2006.

Kosten, TR, Morgan, C. şi Kleber, HD: NIDA Res. Monogr. 121:101-119, 1992.

Lewis, JW şi Walter, D.: NIDA Res. Monogr. 121:5-11, 1992.

Griessinger, N., Sittl, R. şi Likar, R.: Curr. Med. Res. Opinează. 21:1147-1156, 2005.

Picard, N., Cresteil, T., Djebli, N., şi colab.: Drug Metab. Dispos. 33:689-695, 2005.

Anonim. Vivitrol (naltrexonă pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită) prospect Produs de Alkermes, Inc. Comercializat de Cephalon, Inc. Revizuit 11/10/05.

Lobmaier, P., Kornor, H., Kunoe, N., şi colab.: Cochrane Database Syst. Rev. (2): CD006140, 2008.

Fujimoto, JM: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133:317-319, 1970.

Weinstein, SH, Pfeffer, M., Schor, JM, şi colab.: J. Pharm. Sci. 60:1567-1568, 1971.

Costantini, LC, Kleppner, SR, McDonough, J., şi colab.: Int. J. Pharm. 283:35-44, 2004.

Grant, JE, Potenza, MN, Hollander, E., şi colab.: Am. J. Psychiatry 163:303-312, 2006.

Mason, BJ, Salvato, FR, Williams, LD şi colab.: Arch. Gen. Psychiatry 56:719-724, 1999.

Fiorucci, S., Meli, R., Bucci, M., şi colab.: Biochem. Pharmacol. 2001, 62:1433-1438.

Champion, GD, Feng, PH, Azuma, T., şi colab.: Drugs 53:6-19,

1997.

Vane, JR: Nat. Biol nou. 231:232-235, 1971.

Vane, JR şi Botting, RM: Inflamm. Res. 47 Suppl 2:S78-S87,

1998.

Warner, TD, Giuliano, F., Vojnovic, I., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 96:7563-7568, 1999.

Meyer-Kirchrath, J. şi Schror, K.: Curr. Med. Chim. 7:1121-1129, 2000.

Zeilhofer, HU: Biochim. Pharmacol. 73:165-174, 2007.

Vane, J.: Nature 367:215-216, 1994.

Vane, JR şi Botting, RM: Inflamm. Res. 44:1-10, 1995.

McGettigan, P. şi Henry, D.: JAMA 296:1633-1644, 2006.

Howard, PA şi Delafontaine, P.: J. Am. col. Cardiol. 43:519-525, 2004.

Graham, DJ: JAMA 296:1653-1656, 2006.

Vane, JR, Bakhle, YS şi Botting, RM: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 38:97-120, 1998.

Charlier, C. şi Michaux, C.: Eur. J. Med. Chim. 38:645-659, 2003.

Fenner, H.: Semin. Artrita Rheum. 26:28-33, 1997.

Garcia Rodriguez, LA şi Jick, H.: Lancet 343:769-772, 1994.

Langman, MJ, Weil, J., Wainwright, P., şi colab.: Lancet 343:1075-1078, 1994.

Smith, WL, DeWitt, DL şi Garavito, RM: Annu. Rev. Biochim. 69:145-182, 2000.

Marnett, LJ şi Kalgutkar, AS: Curr. Opinează. Chim. Biol. 2:482-490, 1998.

Kiefer, JR, Pawlitz, JL, Moreland, KT, şi colab.: Nature 405:97-101, 2000.

Kurumbail, RG, Stevens, AM, Gierse, JK, şi colab.: Nature 384:644-648, 1996.

Gund, P. şi Shen, TY: J. Med. Chim. 20:1146-1152, 1977.

Luong, C., Miller, A., Barnett, J., şi colab.: Nat. Struct. Biol. 3:927-933, 1996.

Duggan, D., Hooke, K., Risley, E., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 201:8-13, 1977.

Kalgutkar, AS, Crews, BC, Rowlinson, SW, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 97:925-930, 2000.

Hamman, MA, Haehner-Daniels, BD, Wrighton, SA, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 60:7-17, 2000.

van Ryn, J., Trummlitz, G. şi Pairet, M.: Curr. Med. Chim. 7:1145-1161, 2000.

Dannhardt, G. şi Laufer, S.: Curr. Med. Chim. 7:1101-1112,

2000.

McKinney, AR, Suann, CJ şi Stenhouse, AM: Rapid Commun. Spectromul de masă. 18:2338-2342, 2004.

Busch, U.: Drug Metab. Dispos. 26:576-584, 1998.

Ludwig, E., Schmid, J., Beschke, K., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 290:1-8, 1999.

Aronoff, DM şi Neilson, EG: Am. J. Med. 111:304-315,

2001.

Del Tacca, M., Colucci, R., Fornai, M., şi colab.: Clin. Investiţie de droguri. 22:799-818, 2002.

Orlowski, JP, Hanhan, UA şi Fiallos, MR: Drug Saf. 25:225-231, 2002.

Patrono, C., Garcia Rodriguez, LA, Landolfi, R., şi colab.: N. Engl. J. Med. 353:2373-2383, 2005.

Patrono, CN: Engl. J. Med. 330:1287-1294, 1994.

Amann, R. şi Peskar, BA: Eur. J. Pharmacol. 447:1-9, 2002.

Wu, KK: Circulation 102:2022-2023, 2002.

Riendeau, D., Charleson, S., Cromlish, W., şi colab.: Can. J. Physiol. Pharmacol. 75:1088-1095, 1997.

Xu, XM, Sansores-Garcia, L., Chen, XM, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 96:5292-5297, 1999.

Negrotto, S., Malaver, E., Alvarez, ME, şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 319:972-979, 2006.

Zheng, L., Howell, SJ, Hatala, DA, şi colab.: Diabetes 56:337-345, 2007.

Pillinger, MH, Capodici, C., Rosenthal, P., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 95:14540-14545, 1998.

MacDonald, TM şi Wei, L.: Lancet 361:573-574, 2003.

Szczeklik, A., Sanak, M., Nizankowska-Mogilnicka, E., şi colab.: Curr. Opinează. Pulm. Med. 10:51-56, 2004.

Gilroy, DW, Lawrence, T., Perretti, M., şi colab.: Nat. Rev. Drug Discov. 3:401-416, 2004.

Huskisson, EC, Williams, TN, Shaw, LD, şi colab.: Curr. Med. Res. Opinează. 5:589-592, 1978.

Loewen, GR, Herman, RJ, Ross, SG şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 26:31-39, 1988.

Xu, X., Hirayama, H. şi Pang, KS: Drug Metab. Dispos. 17:556-563, 1989.

Helleberg, L.: Clin. Farmacokineta. 6:245-258, 1981.

Basivireddy, J., Jacob, M., Pulimood, AB, şi colab.: Biochem. Pharmacol. 67:587-599, 2004.

Ding, A., Ojingwa, JC, McDonagh, AF, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 90:3797-3801, 1993.

Smith, PC, McDonagh, AF şi Benet, LZ: J. Clin. Investi. 77:934-939, 1986.

Hayball, PJ, Wrobel, J., Tamblyn, JG, şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 37:75-78, 1994.

Haddock, RE, Jeffery, DJ, Lloyd, JA, şi colab.: Xenobiotica 14:327-337, 1984.

Brocks, DR şi Jamali, F.: Clin. Farmacokineta. 26:259-274,

1994.

Strickmann, DB, Chankvetadz, B., Blaschke, G., şi colab.: J. Chromatogr. A 887:393-407, 2000.

Tachibana, M., Inoue, N., Yoshida, E., şi colab.: Pharmacology 68:96-104, 2003.

Gamache, DA, Graff, G., Brady, MT, şi colab.: Inflammation 24:357-370, 2000.

Nakahura, T., Griswold, W., Lemire, J., şi colab.: J. Adolesc. Health 23:307-310, 1998.

Reichel, C., Brugger, R., Bang, H., şi colab.: Mol. Pharmacol. 51:576-582, 1997.

Mehlisch, D.: J. Clin. Pharmacol. 28:S29-S33, 1988.

Porile, J., Bakris, G. şi Garella, S.: J. Clin. Pharmacol. 30:468-475, 1990.

Tegeder, I., Niederberger, E., Israr, E., şi colab.: FASEB J. 15:2-4, 2001.

Morihara, T., Chu, T., Ubeda, O., şi colab.: J. Neurochem.

83:1009-1012, 2002.

Miller, LG: Clin. Farmacia. 11:591-603, 1992.

Rowlinson, SW, Kiefer, JR, Prusakiewicz, JJ, şi colab.: J. Biol. Chim. 278:45763-45769, 2003.

Tang, W., Stearns, RA, Bandiera, SM şi colab.: Drug Metab. Dispos. 27:365-372, 1999.

Mangold, JB, Gu, H., Rodriguez, LC, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 32:566-571, 2004.

Olkkola, KT, Brunetto, AV şi Mattila, MJ: Clin. Farmacokineta. 26:107-120, 1994.

Engelhardt, G., Homma, D., Schlegel, K., şi colab.: Inflamm. Res. 44:423-433, 1995.

Dogne, JM, Supuran, CT, şi Pratico, D.: J. Med. Chim. 48:2251-2257, 2005.

Sano, H., Kawahito, Y., Wilder, RL, şi colab.: Cancer Res. 55:3785-3789, 1995.

Kulkarni, S., Rader, JS, Zhang, F., şi colab.: Clin. Cancer Res. 7:429-434, 2001.

Zha, S., Yegnasubramanian, V., Nelson, WG, şi colab.: Cancer Lett. 215:1-20, 2004.

FitzGerald, GA: Nat. Rev. Drug Discov. 2:879-890, 2003.

Pruthi, RS, Kouba, E., Carson, CC, 3rd, et al.: Urology 68:917-923, 2006.

Tang, C., Shou, M., Mei, Q., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 293:453-459, 2000.

Brune, K.: Acute Pain 1:33-40, 1997.

Brodie, BB, şi Axelrod, J.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 97:58-67, 1949.

Peters, JM, Morishima, H., Ward, JM şi colab.: Toxicol. Sci. 50:82-89, 1999.

Kis, B., Snipes, JA şi Busija, DW: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 315:1-7, 2005.

Aronoff, DM, Oates, JA şi Boutaud, O.: Clin. Pharmacol. Acolo. 79:9-19, 2006.

Botting, R. şi Ayoub, SS: Fatty Acids 72:85-87, 2005.

Botting, RM: Clin. Infecta. Dis. 31 Suppl 5:S202-S210, 2000.

Chandrasekharan, NV, Dai, H., Roos, KL, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 99:13926-13931, 2002.

Ayoub, SS, Colville-Nash, PR, Willoughby, DA, et al.: Eur. J. Pharmacol. 538:57-65, 2006.

Censarek, P., Freidel, K., Hohlfeld, T., et al.: Eur. J. Pharmacol. 551:50-53, 2006.

Nossaman, BD, Baber, SR, Nazim, MM, et al.: Pharmacology 80:249-260, 2007.

Graham, GG şi Scott, KF: Am. J. Ther. 12:46-55, 2005.

Lucas, R., Warner, TD, Vojnovic, I., şi colab.: FASEB J. 19:635-637,

2005.

Hinson, JA: Mediu. Perspectiva Sănătăţii. 49:71-79, 1983.

Sinclair, J., Jeffery, E., Wrighton, S., şi colab.: Biochem. Pharmacol. 55:1557-1565, 1998.

DiPetrillo, K., Wood, S., Kostrubsky, V., şi colab.: Toxicol. Aplic. Pharmacol. 185:91-97, 2002.

Vale, JA şi Proudfoot, AT: Lancet 346:547-552, 1995.

Smith, RJ: Drug Discov. Astăzi 10:1598-1606, 2005.

Gaffo, A., Saag, KG şi Curtis, JR: Am. J. Sănătate. Syst. Farmacia. 63:2451-2465, 2006.

O'Dell, JR, Leff, R., Paulsen, G., şi colab.: Arthritis Rheum. 46:1164-1170, 2002.

van der Kooij, SM, de Vries-Bouwstra, JK, Goekoop- Ruiterman, YP, et al.: Ann. Rheum. Dis. 66:1356-1362, 2007.

Gabriel, SE, Coyle, D. şi Moreland, LW: Pharmacoeconomics 19:715-728, 2001.

Bertele', V., Assisi, A., Di Muzio, V., ş.a.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 63:879-889, 2007.

Simmons, DL: Drug Discov. Astăzi 11:210-219, 2006.

Cronstein, BN: Pharmacol. Apoc. 57:163-172, 2005.

Lee, CK, Lee, EY, Chung, SM şi colab.: Arthritis Rheum. 50:3831-3843, 2004.

Weber, SM şi Levitz, SM: J. Immunol. 165:1534-1540, 2000.

Mavrikakis, I., Sfikakis, PP, Mavrikakis, E., şi colab.: Ophthalmology 110:1321-1326, 2003.

Pullar, T., Hunter, JA şi Capell, HA: Br. Med. J. (Clin.

Res. Ed) 290:1535-1538, 1985.

Cronstein, BN, Montesinos, MC şi Weissmann, G.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 96:6377-6381, 1999.

Gadangi, P., Longaker, M., Naime, D., şi colab.: J. Immunol. 156:1937-1941, 1996.

Strand, V., Cohen, S., Schiff, M., şi colab.: Arch. Intern. Med. 159:2542-2550, 1999.

Magne, D., Mezin, F., Palmer, G., şi colab.: Inflamm. Res. 55:469-475,

2006.

Martin, K., Bentaberry, F., Dumoulin, C., şi colab.: Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 16:74-78, 2007.

Youn, HS, Lee, JY, Saitoh, SI, şi colab.: Biophys. Res. comun. 350:866-871, 2006.

Yang, JP, Merin, JP, Nakano, T., şi colab.: FEBS Lett. 361:89-96,

1995.

Wortmann, RL: Curr. Opinează. Reumatol. 17:319-324, 2005.

Kim, KY, Ralph Schumacher, H., Hunsche, E., şi colab.: Clin. Acolo. 25:1593-1617, 2003.

Rott, KT şi Agudelo, CA: JAMA 289:2857-2860, 2003.

Spilberg, I., Mandell, B., Mehta, J., şi colab.: J. Clin. Investi. 64:775-780, 1979.

Shoji, A., Yamanaka, H. şi Kamatani, N.: Arthritis Rheum. 51:321-325, 2004.

Terkeltaub, RA: N. Engl. J. Med. 349:1647-1655, 2003.

Wu, X., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 91:742-746, 1994.

Simmonds, HA, Duley, JA, Fairbanks, LD, et al.: J. Inherit. Metab. Dis. 20:214-226, 1997.

Hoskison, TK şi Wortmann, RL: Scand. J. Rheumatol. 35:251-260, 2006.

Ahern, MJ, Reid, C., Gordon, TP, et al.: Aust. NZJ Med. 17:301-304, 1987.

Wallace, SL, şi Singer, JZ: J. Rheumatol. 15:495-499, 1988.

Schlesinger, N.: Expert Opin. Drug Saf. 6:625-629, 2007.

Schlesinger, N., Schumacher, R., Catton, M., şi colab.: Cochrane Database Syst. Rev. (4): CD006190, 2006.

Alayli, G., Cengiz, K., Canturk, F., şi colab.: Ann. Pharmacother. 39:1358-1361, 2005.

Mikuls, TR, MacLean, CH, Olivieri, J., şi colab.: Arthritis Rheum. 50:937-943, 2004.

Bruce, SP: Ann. Pharmacother. 40:2187-2194, 2006.

Becker, MA, Schumacher, HR, Jr, Wortmann, RL, şi colab.: N. Engl. J. Med. 353:2450-2461, 2005.

Roch-Ramel, F. şi Guisan, B.: News Physiol. Sci. 14:80-84, 1999.

El, M., Kunze, KL şi Trager, WF: Drug Metab. Dispos. 23:659-663, 1995.

Arulmozhi, DK, Veeranjaneyulu, A. şi Bodhankar, SL: Vascul. Pharmacol. 43:176-187, 2005.

Striessnig, J.: Drug Discov. Astăzi Dis. Mech. 2:453-462, 2005.

Martin, VT, şi Goldstein, JA: Am. J. Med. 118(Suppl 1):36S-44S, 2005.

Rapoport, AM, Tepper, SJ, Sheftell, FD şi colab.: Neurol. Sci. 27 Suppl 2:S123-S129, 2006.

Anonim. Cephalalgia 24:1-160, 2004.

Strassman, AM, Raymond, SA şi Burstein, R.: Nature 384:560-564, 1996.

Pietrobon, D. şi Striessnig, J.: Nat. Pr. Neurosci. 4:386-398, 2003.

Waeber, C. şi Moskowitz, MA: Neurology 64:S9-S15, 2005.

De Vries, P., Sanchez-Lopez, A., Centurion, D., et al.: Eur. J. Pharmacol. 362:69-72, 1998.

Levy, D., Burstein, R., Kainz, V., şi colab.: Pain 130:166-176, 2007.

Goadsby, PJ: Curr. Opinează. Neurol. 18:283-288, 2005.

Dodick, DW şi Martin, V.: Cephalalgia 24:417-424, 2004.

Armstrong, SC şi Cozza, KL: Psychosomatics 43:502-504,

2002.

Rapoport, AM şi Tepper, SJ: Arh. Neurol. 58:1479-1480, 2001.

Tepper, SJ şi Millson, D.: Expert Opin. Drug Saf. 2:123-132,

2003.

Geraud, G., Keywood, C. şi Senard, JM: Headache 43:376-388, 2003.

Mathew, NT, Hettiarachchi, J. şi Alderman, J.: Headache 43:962-974, 2003.

Buchan, P., Wade, A., Ward, C., et al.: Headache 42 Suppl 2:S63-S73, 2002.

John, GW, Perez, M., Pauwels, PJ, şi colab.: CNS Drug Rev. 6:278-289, 2000.

Munoz-Islas, E., Gupta, S., Jimenez-Mena, LR, et al.: Br. J. Pharmacol. 149:82-91, 2006.

De Vries, P., Villalon, CM, and Saxena, PR: Eur. J. Pharmacol. 375:61-74, 1999.

Ahn, AH şi Basbaum, AI: Pain 115:1-4, 2005.

Burstein, R., Jakubowski, M. şi Levy, D.: Pain 115:21-28, 2005.

Adelman, JU şi Adelman, RD: Clin. Acolo. 23:772-788; discuţia 771, 2001.

Uemura, N., Onishi, T., Mitaniyama, A., şi colab.: Clin. Investiţie de droguri. 25:199-208, 2005.

Kilic, B., Ozden, T., Toptan, S., şi colab.: Chromatographia Supplement 6:S129-S133, 2007.

Lambert, GA: CNS Drug Rev. 11:289-316, 2005.

Rapoport, AM, Tepper, SJ, Bigal, ME, şi colab.: CNS Drugs 17:431-447, 2003.

Buchan, P., Keywood, C., Wade, A., et al.: Headache 42 Suppl 2:S54-S62, 2002.

Comer, MB: Headache 42 Suppl 2:S47-S53, 2002.

Evans, DC, O'Connor, D., Lake, BG, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 31:861-869, 2003.

Armstrong, SC, Cozza, KL şi Sandson, N.: Psychosomatics 44:255-258, 2003.

CAPITOLUL 25

Hormonii steroizi şi

Compuşi înrudiţi terapeutic

PHILIP J. PROTEAU

Hormonii steroizi şi produsele înrudite reprezintă una dintre cele mai utilizate clase de agenţi terapeutici. Aceste medicamente sunt utilizate în principal în controlul naşterii, terapia de substituţie hormonală (HRT), afecţiunile inflamatorii şi tratamentul cancerului. Majoritatea acestor agenţi se bazează chimic pe o coloană structurală comună, coloana vertebrală de steroizi. Deşi au o bază structurală comună, variaţiile structurilor oferă specificitate ţintelor moleculare unice. Sunt discutate cinci grupe generale de hormoni steroizi: estrogeni, progestative, androgeni, glucocorticoizi (GC) şi mineralocorticoizi (MC). Sunt explorate bazele structurale ale diferenţelor de acţiuni şi diferitele utilizări terapeutice ale acestor compuşi. Mai multe articole şi texte de recenzie oferă o acoperire excelentă a farmacologiei şi chimiei hormonilor steroizi.1-3

0 NOMENCLATURA DE STEROIZI, STEREOCHIMIA ŞI NUMEROAREA

După cum se arată în Figura 25.1, aproape toţi steroizii sunt denumiţi ca derivaţi ai colestanului, androstanului, pregnanului sau estranului. Sistemul standard de numerotare este ilustrat cu 5acolestan (protonii H8 şi H9 au fost omişi aici pentru claritate).

Stereochimia absolută a moleculei şi a oricăror substituenţi este prezentată cu legături solide (8) şi punctate (a). Majoritatea carbonilor au o legătură [3 şi una o legătură, legătura fiind mai aproape de partea de sus a moleculei sau C18 şi C19 metil. Ambii substituenţi a şi j8 pot fi axiali sau ecuatoriali. Acest sistem de desemnare a stereochimiei poate fi cel mai bine ilustrat prin utilizarea 5a-androstanului (Fig. 25.2).

Stereochimia lui H la C5 este întotdeauna indicată în nume. Stereochimia celorlalţi atomi de H nu este indicată, decât dacă diferă de 5a-colestan. Schimbarea stereochimiei oricăruia dintre atomi de carbon din joncţiunea inelului sau coloana vertebrală (prezentată în Fig. 25.1 cu o linie grea pe 5 a-colestan) schimbă foarte mult forma steroidului, aşa cum se vede în exemplele 5a, 8a-androstan şi 5^-androstan (Fig. 25.2).

Datorită efectului imens pe care stereochimia „coloană vertebrală" îl are asupra formei moleculei, regulile Uniunii Internaţionale de Chimie Pură şi Aplicată (IUPAC)4 recomandă cu tărie ca stereochimia tuturor carbonilor din coloana vertebrală să fie prezentată în mod clar. Adică, toţi hidrogenii de-a lungul coloanei vertebrale ar trebui să fie atraşi. Când stereochimia nu este cunoscută, în desen este utilizată o linie ondulată. Metilii sunt indicaţi în mod explicit ca CH3.

Termenii cis şi trans sunt folosiţi ocazional în nomenclatura steroizilor pentru a indica stereochimia coloana vertebrală dintre inele. De exemplu, steroizii 5a sunt A/B trans, iar 5^8- steroizii sunt A/B cis. Termenii syn şi anti sunt utilizaţi în mod analog trans şi cis pentru a indica stereochimia în legăturile care conectează inele (de exemplu, legătura C9:C10 care conectează inelele A şi C). Utilizarea acestor termeni este indicată în Figura 25.2.

Poziţia legăturilor duble poate fi desemnată în oricare dintre diferitele moduri prezentate mai jos în Figura 25.3. Legăturile duble de la C8 pot merge spre C9 sau C14, iar cele de la C20 pot merge spre C21 sau C22. În astfel de cazuri, ambii atomi de carbon sunt indicaţi în nume dacă legătura dublă nu este între atomi de carbon numerotaţi secvenţial (de exemplu, 5a-androst-8(14)-enă sau 5a-A8(14)-androsten; vezi Fig. 25.3). Aceste principii ale nomenclaturii moderne de steroizi sunt aplicate pentru denumirea mai multor medicamente steroizi comune prezentate în Figura 25.1.

Numele comune precum testosteronul şi cortizonul sunt, evident, mult mai uşor de utilizat decât denumirile sistematice lungi. Substituenţii trebuie să aibă întotdeauna poziţia şi stereochimia lor clar indicate, totuşi, atunci când sunt utilizate denumiri comune (de exemplu, 17a-metiltestosteron, 9a-fluorocortizon).

Desenele cu steroizi apar uneori cu linii trasate în loc de metil (CH3), iar stereochimia coloanei vertebrale nu este indicată decât dacă diferă de cea a 5a-androstanului (Fig. 25.4). Acest mod de reprezentare ar trebui folosit numai atunci când nu există ambiguitate în stereochimia implicită.

0 BIOSINTEZA DE STEROIZI

Hormonii steroizi la mamifere sunt biosintetizaţi din colesterol, care, la rândul său, este obţinut in vivo din acetil-coenzima A (acetil-CoA) prin calea mevalonatului. Deşi oamenii obţin aproximativ 300 mg de colesterol pe zi în dieta lor, o cantitate mai mare (aproximativ 1 g) este biosintetizată pe zi. O schiţă schematică a acestor căi de biosinteză este prezentată în Figura 25.5.

Conversia colesterolului în pregnenolonă este etapa limitatoare a ratei în biosinteza hormonilor steroizi. Nu transformarea enzimatică în sine este cea care limitează viteza; cu toate acestea, translocarea colesterolului în membrana mitocondrială internă a celulelor care sintetizează steroizi limitează rata.5 O proteină cheie implicată în translocare este

(textul continuă la pagina 822)

Numerotarea şi numele primare de steroizi

Cortizon Testosteron 17/3-estradiol

(17,21-Dihidroxipregn-4-en-(17^-Hidroxiandrost-4-en-3-onă (Estra-1,3,5(10)-trien-3,17/5-d iol)

3,11,20-trione)

Figura 25.1 • Nomenclatura şi numerotarea steroizilor.

5a-Androst-8(14)-ene sau

5«-A8(14)-Androstene

Figura 25.3 • Nomenclatura steroizilor—legături duble.

Figura 25.5 • Schiţă a biosintezei hormonilor steroizi. (3^-HSD, 3^-hidroxisteroid dehidrogenază/A5-4-izomerază; 17^-HSD, 17^-hidroxisteroid dehidrogenază.)

Figura 25.4 • Reprezentări alternative ale steroizilor.

Colesterolul

estrogen]

Hidrocortizon (cortizol) [glucocorticoid]

Dehidroepiandrosteron (DHEA)!

| 3/3-HSD

| 21-hidroxilaza

I 11)5-hidroxilaza

17a-Hidroxipregnenolonă

5 a- D ih yd rotestoste ro ne
[androgen]

(clivaj lateral)

Progesteron
[progesteron]

21-hidroxilaza

Aldosteron sintetaza

Aldosteron

[mineralocorticoid]

Testosteron

[androgen]

Estradiol

[estrogen]

Proteina de reglare acută steroidogenă (StAR). Defectele genei StAR duc la hiperplazia suprarenală lipoid congenitală, o afecţiune rară marcată de o deficienţă a hormonilor steroizi suprarenali şi gonadali.6 Enzimele implicate în transformarea colesterolului în hormoni sunt în principal citocromii P450 şi dehidrogenazele. Principalele căi de biosinteză ale hormonilor sunt prezentate în Figura 25.5. Estradiolul, testosteronul, progesteronul, aldosteronul şi hidrocortizonul sunt reprezentanţi ai liganzilor diferiţi ai receptorilor de steroizi care sunt prezentaţi. Alte sortimente metabolice ale acestor compuşi sunt prezentate în clasa structurală specifică.

Un citocrom P450scc desemnat de enzimă (SCC înseamnă clivajul catenei laterale) mediază clivajul lanţului lateral C17 de pe inelul D al sterolului pentru a furniza pregnenolonă, precursorul C21 al steroizilor. Această enzimă mediază un proces în trei etape implicat în metabolismul oxidativ al lanţului lateral. Hidroxilările succesive la C20 şi C22 sunt urmate de scindarea oxidativă a legăturii C20-C22, oferind pregnenolonă. Pregnenolona poate fi fie transformată direct în progesteron, fie modificată pentru sinteza GC, estrogeni şi androgeni. Introducerea nesaturaţiei în inelul A duce la formarea progesteronului. Mai exact, oxidarea alcoolului la C3 la cetonă oferă un substrat în care izomerizarea legăturii duble A5,6 la legăturile duble A4,5 este facilitată. Această transformare este mediată de o enzimă bifuncţională, 3^-hidroxisteroid dehidrogenază/A5-4 izomeraza (3^-HSD). Această enzimă poate acţiona asupra mai multor steroizi 3-ol-5-ene în plus faţă de pregnenolonă. Hidroxilarea la C17 oferă precursorul atât pentru hormonii steroizi sexuali, cât şi pentru GC. Citocromul P450c17 hidroxilează pregnenolonul şi progesteronul pentru a furniza compuşii 17a-hidroxilaţi corespunzători. 17a-Hidroxipregnenolona poate fi transformată în 17a-hidroxiprogesteron prin 3^-HSD. Citocromul P450c17 este, de asemenea, o enzimă bifuncţională, cu activitate de liază în plus faţă de acţiunea hidroxilazei. Activitatea C17,20-liazei este crucială pentru formarea hormonilor sexuali. Liaza elimină oxidativ cei doi atomi de carbon la C17, furnizând cetona C17. În cazul 17a-hidroxipregnenolonei, produsul este dehidroepiandrosteronul (DHEA). Dacă 17a-hidroxiprogesteronul este substratul pentru liază, rezultă androstendiona. Conversia 17a-hidroxiprogesteronului în androstendionă este limitată la om, deşi la alte specii aceasta este o cale importantă. DHEA este transformată în androstenedionă prin acţiunea 3^-HSD. Androstenediona poate fi fie convertită în testosteron prin acţiunea 17^-hidroxisteroid dehidrogenazei (17^-HSD), fie transformată în estronă prin aromatază, un citocrom unic P450 care aromatizează inelul A al anumitor precursori de steroizi. Testosteronul este aromatizat la 17^-estradiol de către aceeaşi enzimă. 17^-HSD acţionează asupra estronei pentru a forma 17^8-estradiol. Dacă testosteronul este acţionat de 5a-reductază, se produce 5a-dihidrotestosteron (DHT), un androgen important în prostată.

Calea principală către GC diverge la 17a-hidroxipregnenolonă. În loc de clivaj oxidativ la C17, 3^-HSD acţionează asupra acestui substrat pentru a furniza 17a-hidroxiprogesteron. Cantităţi mici de 17a-hidroxiprogesteron pot fi produse direct din progesteron, deşi aceasta

nu este o cale majoră la om. Acţiunea secvenţială a 21-hidroxilazei (Cyp21) şi 11fi-hidroxilazei (Cyp11B1) furnizează hidrocortizon, GC cheie la om.

Dacă 21-hidroxilaza (Cyp21) acţionează direct asupra progesteronului, se produce 11-deoxicorticosteron, un precursor al aldosteronului MC. În ţesuturile în care este sintetizat aldosteronul, aldosteron sintetaza (Cyp11B2), enzima multifuncţională, mediază hidroxilarea la C11, precum şi oxidarea în două etape a C18 la o aldehidă, furnizând aldosteron, care există predominant în formă ciclic-hemiacetală.

O PROPRIETĂŢI CHIMICE ŞI FIZICE ALE Steroizilor

Cu câteva excepţii, steroizii sunt solide cristaline albe. Ele pot fi sub formă de ace, pliante, trombocite sau particule amorfe, în funcţie de compusul particular, de solventul utilizat în cristalizare şi de priceperea şi norocul chimistului. Deoarece steroizii au 17 sau mai mulţi atomi de carbon, nu este surprinzător că tind să fie insolubili în apă. Adăugarea hidroxililor sau a altor grupări polare (sau scăderea carbonilor) creşte uşor solubilitatea în apă, aşa cum era de aşteptat. Sărurile sunt cele mai solubile în apă. Exemple sunt prezentate în Tabelul 25.1. Ca o clasă, steroizii 4-en-3-one sunt sensibili la lumină şi ar trebui păstraţi în recipiente rezistente la lumină.

O MODIFICĂRI PENTRU MODIFICAREA PROPRIETĂŢILOR FARMACOCINETICE ALE SEROIZILOR

Ca şi în cazul multor alţi compuşi descrişi în capitolele precedente, steroizii pot fi făcuţi mai solubili în lipide sau mai solubili în apă prin realizarea de derivaţi esteri adecvaţi ai grupărilor hidroxil (OH). Derivaţii cu solubilitate crescută în lipide sunt adesea făcuţi pentru a scădea viteza de eliberare a medicamentului din locurile de injectare intramusculară (IM) (adică, în preparatele depozit). Mai mulţi derivaţi liposolubili au, de asemenea, proprietăţi îmbunătăţite de absorbţie a pielii şi, prin urmare, sunt preferaţi pentru preparatele dermatologice. Derivaţii cu solubilitate crescută în apă sunt necesari pentru preparatele intravenoase. Deoarece enzimele hidrolizante se găsesc în celulele de mamifere, în special în ficat, conversia grupărilor OH în esteri nu modifică semnificativ activitatea majorităţii compuşilor.

TABELUL 25.1 Solubilitatea steroizilor

Solubilitate (g/100 ml)

Unii steroizi (de exemplu, estradiolul, progesteronul şi testosteronul) sunt deosebit de sensibili la metabolismul rapid după absorbţie sau la inactivarea rapidă în tractul gastrointestinal înainte de absorbţie. Aceste procese de inactivare limitează eficacitatea acestor hormoni ca medicamente disponibile pe cale orală, deşi sunt disponibile forme micronizate de estradiol şi progesteron pentru administrare orală. Uneori, o simplă

modificare chimică poate scădea rata de inactivare şi, prin urmare, poate creşte timpul de înjumătăţire al medicamentului sau poate face posibilă administrarea orală.

Exemple de modificări chimice comune sunt ilustrate în Figura 25.6. Medicamente precum ciclopentilpropionatul de testosteron (cipionat) şi metilprednisolonul # Hormoni steroizi şi compuşi înrudiţi terapeutic 823 succinatul de sodiu sunt promedicamente care necesită hidroliză pentru a elibera hormonul activ în organism.

0 RECEPTORI DE HORMANI STEROIZI

Hormonii steroizi reglează expresia genelor specifice ţesutului. Hormonii individuali prezintă o selectivitate tisulară remarcabilă, chiar dacă diferenţele lor structurale sunt relativ minore. Estrogenii, cum ar fi estradiolul, cresc proliferarea celulelor uterine, de exemplu, dar nu şi proliferarea celulelor de prostată. Androgenii precum testosteronul fac invers, dar nici androgenii, nici estrogenii nu afectează epiteliul stomacal. The

În laborator

(Doza IM: 10-25 mg

de 2-3 ori/saptamana)

În laborator

În

Metilprednisolon

(Nu este solubil în apă)

Succinat de sodiu de metilprednisolon” (suficient de solubil în apă pentru IV)

Acetonida de triamcinolon (activitate topică crescută)

Ciclopentilpropionat de testosteron* (Cipionat de testosteron; doză IM: 200400 mg la fiecare 4 săptămâni)

în ficat sau tractul gastrointestinal

Androstenedionă (activitate redusă în raport cu testosteronul)

Oxidare

(Nu este activ pe cale orală)

17a-Metiltestosteron (activ pe cale orală - oxidarea 17 nu este posibilă)

Figura 25.6 • Modificări comune de steroizi pentru a modifica utilitatea terapeutică. (*, prodrog.)

baza pentru această selectivitate este prezența receptorilor hormonali steroizi selectivi în țesuturile individuale. Această secțiune oferă o privire de ansamblu asupra receptorilor hormonilor steroizi și a modului lor de acțiune.1,2

Receptorii de steroizi înșiși sunt jucători cheie în expresia genelor, dar multe alte proteine sunt implicate în acest proces. Proteinele Chaperone, de exemplu, ajută la plierea proteinelor receptorului în forma tridimensională adecvată pentru legarea ligandului steroid. Împreună, receptorul hormonilor steroizi și proteinele asociate (Fig. 25.7; detalii pe pagina următoare) alcătuiesc complexul receptor-matur. Transcripția (sau reprimarea transcripției) are loc atunci când toate proteinele asociate necesare au fost recrutate în complexul ADN-receptor. Pe lângă efectele majore asupra transcripției, unele efecte ale hormonilor steroizi sunt mediate prin mecanisme rapide, nongenomice.

anisme. Unele dintre aceste acțiuni par să implice receptorii de hormoni steroizi clasici, în timp ce altele se bazează pe receptori membranari noi.7-9 Aceasta este o zonă activă de studiu și va ajuta la explicarea tuturor acțiunilor diferite ale hormonilor steroizi.

Structura receptorilor hormonilor steroizi

ADN-urile complementare (ADNc) ale tuturor receptorilor majori de hormoni steroizi au fost donate, dând secvența completă de aminoacizi a fiecăruia. Deși nu a fost rezolvată întreaga structură tridimensională a unui receptor de hormoni steroizi (au fost elucidate structurile domeniilor de legare a liganzilor receptorilor de hormoni steroizi; vezi pagina următoare în această secțiune), rolul funcțional al fiecărei părți este bine cunoscut (vezi Fig. 25.8).

1. Domeniul N-terminal (A/B). Odată ce complexul steroizi-receptor s-a legat de gena (genele) țintă, acest domeniu (numit și domeniul modulator A/B) activează elementele de răspuns hormonale adiacente genelor. Elementele de răspuns hormonal sunt pe ADN-ul adiacent genei țintă. Acestea conțin aproximativ 12 până la 18 secvențe de ADN perechi de baze și constau din două „jumătăți de situsuri" care sunt separate printr-un distanțier variabil. În nucleu, receptorul de hormoni steroizi

Eră

ERp

PRa

185 250 310

1 149 214 248 530

165 567 632 681 933

1 567 632 681 933

595

PRb

GR

1

777

421 486 527

DL

603 668 732

984

Domeniul A/B Activare transcripţională

= domeniul D

Regiunea balama şi localizarea nucleară

domeniul C

legarea ADN-ului

Transcrierea genelor

Figura 25.7 • Model structural generic al unui complex hormon-receptor steroizi şi activarea acestuia pentru transcrierea genelor. (AT, histonă acetiltransferaza; CA, coactivator; CC, cochaperon; HSP, proteină de şoc termic; SHR, receptor pentru hormoni steroizi.)

= domeniul E Domeniul de legare a ligandului şi

activare transcripţională

Figura 25.8 • Domeniile funcționale ale receptorilor hormonilor steroizi. (AR, receptor pentru androgeni; ER, receptor pentru estrogen; GR, receptor pentru glucocorticoizi; MR, receptor pentru mineralocorticoizi; și PR, receptor pentru progesteron.)

complexele există ca dimeri; structura dimerică permite accesul la ambele jumătăți de situri. Secvența de nucleotide și distanța dintre jumătățile de situsuri sunt esențiale pentru specificitatea diferitelor complexe steroizi-hormoni. După ce dimerul se leagă și toate proteinele accesorii au fost recrutate la complexul receptor-ADN, este inițiată transcripția.

Domeniul de legare la ADN (C). Această scurtă secțiune este alcătuită din aproximativ 65 de aminoacizi, organizați în două motive cu degete de zinc care sunt importante pentru recunoașterea și legarea de elementele de răspuns ADN. Degetele de zinc sunt, de asemenea, responsabile de dimerizarea receptorului.

Domeniul balama (D). Această regiune variabilă linker pare să fie implicată în localizarea nucleară și transportul (translocarea) complexului steroizi-receptor în nucleu.

Domeniul de legare a ligandului C-terminal (E) (LBD). Domeniul C-terminal include aproximativ 250 de aminoacizi. Această secțiune are situsul de legare a hormonilor steroizi și este, de asemenea, implicată cu activarea transcripțională dependentă de ligand, dimerizarea receptorului, legarea la proteinele însoțitoare (discutate mai târziu) și, în unele cazuri, reprimarea („tăcere") anumite gene.

RECEPTORI DE ESTROGEN

Există doi receptori de estrogen (ER) diferiţi, receptorul de estrogen a (ERa) şi receptorul de estrogen [3 (ER^), care sunt codificaţi de gene diferite.11 RE au distribuţii tisulare distincte şi pot avea acţiuni distincte asupra genelor ţintă. ER„ poate fi găsit în mare abundenţă în uter, vagin şi ovare, precum şi în sân, hipotalamus, celule endoteliale şi muşchii netezi vasculari. ER^ se găseşte în cea mai mare abundenţă în ovare şi prostată, cu apariţie redusă în plămâni, creier şi vascule, deşi cu multe subafinităţi ale receptorilor, ambele cu multe subafinităţi similare cu unele subtipuri. liganzii sunt selectivi pentru unul sau altul receptor.13-15

RECEPTORI DE PROGESTERON

Receptorul de progesteron (PR) poate fi găsit şi în două forme, dar acestea sunt derivate dintr-o singură genă. PRA a avut 164 de aminoacizi trunchiaţi de la capătul N-terminal al PRB, oferind un receptor care are interacţiuni diferite cu genele ţintă şi proteinele asociate. PRB mediază în principal acţiunile stimulatoare ale progesteronului. PRA acţionează ca un inhibitor transcripţional al ER, al receptorului androgenic (AR), al receptorului glucocorticoid (GR), al receptorului mineralocorticoid (MR) şi al PRB.12 Se crede că aceste acţiuni diferenţiale sunt rezultatul interacţiunilor cu diferiţi coactivatori şi corepresori. Domeniile de legare la ADN şi ligand pentru cei doi receptori sunt identice.

RECEPTORI DE ANDROGEN, GLUCOCORTICOID ŞI MINERALOCORTICOIZ

AR, GR şi MR sunt prezente doar într-o singură formă. Doar o genă şi o proteină sunt cunoscute pentru fiecare receptor. Sunt cunoscute forme mutante ale AR16 şi GR17, iar dovezile sunt în creştere că unii dintre aceşti receptori mutanţi sunt asociaţi cu stări de boală.

CRISTALGRAFIE RENTAJ ŞI ADAPTAREA STEROIZII LA

RECEPTORUL

Structurile cu raze X au fost acum rezolvate pentru domeniile de legare a ligandului tuturor receptorilor hormonilor steroizi (ERa Steroid Hormones and Therapeutical Related Compounds 825 şi ER^,18-20 PR,21 AR,22 GR,23,24 şi MR25). Structurile cristaline cu raze X ale ER, PR şi AR au dezvăluit o diferenţă cheie care duce la specificitatea unică a ligandului ER.19,26 În regiunea domeniului de legare a ligandului, unde inelul A de steroizi se leagă, sunt reziduuri cheie care se leagă fie la inelul fenolic A al estrogenilor, fie la inelul de testosteron al progesteronului sau al progesteronului. În cazul ER, resturile de glutamat şi arginină sunt importante într-o reţea de legături de hidrogen care implică hidroxilul fenolic. Spre deosebire de acest aranjament structural, PR şi AR au resturi de glutamina şi arginină care se leagă de hidrogen la enonele din inelul A ale progesteronului şi testosteronului. Trecerea de la glutamat, un acceptor de legătură de hidrogen, la glutamina, un donor de legătură de hidrogen, este critică pentru discriminarea dintre estrogeni şi alţi hormoni steroizi. Structurile LBD-urilor GR şi MR dezvăluie, de asemenea, caracteristicile care oferă

specificităţile acestor doi receptori. În LBD al GR, resturile cheie de prolină şi glutamină sunt înlocuite cu serină şi, respectiv, leucină în MR.25 Reziduul de prolină are ca rezultat un buzunar de legare puţin mai deschis, care poate găzdui reziduuri mai mari în poziţia 17a, aşa cum se observă în mulţi liganzi GR, iar legătura glutamină cu hidrogenul poate fi asociată cu hidrogenul 17a. observat în GR, dar este absent în aldosteron.

Structurile cristaline cu raze X ale hormonilor steroizi înşişi au furnizat informaţii importante. Deşi conformaţiile moleculelor rigide din cristale şi conformaţiile lor preferate în soluţie cu receptori pot diferi, acum este clar din studiile de cristalografie cu raze X ale steroizilor, prostaglandinelor, compuşilor tiroidieni şi multor alte clase de medicamente că această tehnică poate fi un instrument puternic în înţelegerea acţiunii medicamentului şi în proiectarea de noi medicamente.27-29: ţinute de receptorii lor de forţe de atracţie relativ slabe. Acelaşi lucru este valabil şi pentru moleculele de steroizi, deoarece se „împachetează" în cristale. În ambele evenimente, energia de legare este prea mică pentru a păstra orice conformaţii cu energie scăzută. Pe scurt, conformaţia de steroizi observată în cristalele de steroizi este adesea aceeaşi sau foarte asemănătoare cu cea de la receptor.

Structura complexelor hormono-receptoare steroizi

Complexele hormoni steroizi-receptor includ receptorul de hormoni steroizi precum şi alte proteine, predominant proteine chaperone (şoc termic), cochaperone şi imunofiline (Fig. 25.7).30,31 Rolul lor este de a „chaperone" conformaţia şi plierea corectă a proteinelor complexe, ceea ce este altfel mult mai dificil pe măsură ce temperaturile cresc. La temperaturi fiziologice normale, proteinele însoţitoare ajută la plierea corectă a proteinelor mari, cum ar fi receptorii hormonilor steroizi. Componentele individuale variază în funcţie de tipul de receptor al hormonilor steroizi. Fără însoţitori, locul de legare a hormonilor steroizi de pe receptor nu are plierea şi conformaţia corespunzătoare pentru legarea optimă a steroizilor.

Odată ce hormonul steroidian se leagă de receptor, are loc o modificare conformaţională a receptorului, iar complexul receptor matur se disociază (Fig. 25.7). Receptorul este dimerizat, fosforilat şi transportat în nucleu, dacă este necesar. Acolo, degetele de zinc de pe receptorul hormonului steroidian se leagă de gena (genele) ţintă din ADN. Proteinele suplimentare sunt recrutate în complexul receptor-ADN înainte de iniţierea sau reprimarea transcripţiei.32 Aceste proteine suplimentare includ coactivatori sau corepresori şi histonacetiltransferaze. De obicei, complexul receptor-ADN-coactivator prezintă acţiune histon-acetiltransferazei, care relaxează structura cromatinei, permiţând legarea ARN polimerazei II şi iniţierea ulterioară a transcripţiei. Dacă corepresorii sunt recrutaţi în complex, deacetilarea complexului de histonă este facilitată, prevenind transcripţia.

O GONADOTROPINE-ELIBERAREA

HORMONI ŞI GONADOTROPINE

Gonadotropinele sunt peptide care au o relaţie funcţională strânsă cu estrogenul, progesteronul şi testosteronul. Ele sunt numite gonadotropine din cauza acţiunilor lor

asupra gonadelor. După cum se arată în figurile 25.9 până la 25.11, ele controlează ovulaţia, spermatogeneza şi dezvoltarea organelor sexuale şi menţin sarcina. O peptidă suplimentară, hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH), reglează eliberarea de gonadotropine. În acest grup sunt incluse următoarele:

•GnRH

Hormonul luteinizant (LH)

Hormonul foliculostimulant (FSH)

Gonadotropină corionică (CG; hCG este gonadotropină corionică umană), o glicopeptidă produsă de placentă; acţiunile sale farmacologice sunt în esenţă aceleaşi cu cele ale LH

Hormonul de eliberare a gonadotropinei

Hipotalamusul eliberează GnRH, o peptidă care stimulează hipofiza anterioară să secrete LH şi FSH la bărbaţi şi femei. Această peptidă controlează şi reglează atât reproducerea masculină, cât şi cea feminină (Figurile 25.9 şi 25.10). GnRH este o decapeptidă modificată (10 aminoacizi): PyroGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH2. Piroglutamatul de la capătul N-terminal şi amida C-terminală disting acest pep-

Hipotalamus

GnRH

marea din decapeptide nemodificate. Analogii GnRH care sunt utilizaţi terapeutic sunt trataţi în Capitolul 20.

Gonadotropine hipofizare: hormonul luteinizant şi hormonul foliculo-stimulator

Gonadotropinele hipofizare LH şi FSH, structurile lor, genele, receptorii, rolurile biologice şi reglarea lor (inclusiv prin acţiuni de feedback negativ ale hormonilor steroizi) au fost studiate intens.33,34FSH, LH şi CG sunt toţi dimeri glicopeptidici cu aceeaşi subunitate, dar subunităţi diferite.

La femei, LH şi FSH reglează ciclul menstrual (vezi Figurile 25.9 şi 25.11). La începutul ciclului, concentraţiile plasmatice de estradiol şi alţi estrogeni (Fig. 25.11) şi progesteron sunt scăzute. FSH şi LH stimulează mai mulţi foliculi ovarieni să se mărească şi să înceapă să se dezvolte mai rapid decât alţii. După câteva zile, un singur folicul continuă să se dezvolte până la eliberarea unui ovul matur. Celulele granuloasei foliculilor în curs de maturizare

încep să secrete estrogeni, care determină apoi îngroşarea endometrului uterin. Secreţiile vaginale şi cervicale cresc. Gonadotropinele şi estrogenul le ajung

concentraţii plasmatice maxime în aproximativ ziua 14 a ciclului. Eliberarea în LH determină deschiderea foliculului, eliberând un ovul matur. Sub stimularea lH, foliculul se transformă în corpul galben, care începe să secrete progesteron şi estrogen.

Concentraţiile crescute de estrogeni şi progesteron reglează hipotalamusul şi hipofiza anterioară printr-un proces de inhibare prin feedback care scade producţia de GnRH, LH şi FSH. Rezultatul este că ovulaţia ulterioară este inhibată. După cum este descris mai târziu în acest capitol, acesta este mecanismul principal prin care produsele anticoncepţionale steroizi inhibă ovulaţia.

Dacă fertilizarea nu are loc în aproximativ ziua 25, corpul galben începe să degenereze, încetinind producţia sa de hormoni. Concentraţiile de estrogeni şi progesteron devin prea scăzute pentru a menţine vascularizaţia endometrului şi rezultă menstruaţia.

Acţiunile farmacologice ale hCG sunt în esenţă aceleaşi cu cele ale LH. La femei în timpul sarcinii, hCG secretată de placentă menţine corpul galben pentru a continua secreţia de estrogen şi progesteron, inhibând astfel ovulaţia şi menstruaţia.

La bărbaţi (Fig. 25.10), LH stimulează sinteza testosteronului de către testicule, iar împreună, testosteronul şi LH promovează spermatogeneza (producţia de spermă) şi dezvoltarea testiculelor. Testosteronul este, de asemenea, esenţial pentru dezvoltarea caracteristicilor sexuale secundare la bărbaţi. FSH stimulează producţia de proteine şi nutrienţi necesari pentru maturarea spermei.

HORMONI OSEX

Deşi estrogenii şi progesteronul sunt de obicei numiţi hormoni sexuali feminini, iar testosteronul este numit hormon sexual masculin, toţi aceşti steroizi sunt biosintetizaţi atât la bărbaţi, cât şi la femei. De exemplu, examinarea căii de biosinteză din Figura 25.5 dezvăluie că progesteronul serveşte ca un precursor biosintetic al hidrocortizonului şi aldosteronului şi, într-o măsură mai mică, al testosteronului şi estrogenilor. Testosteronul este unul dintre precursorii estrogenilor. Estrogenii şi progesteronul sunt produşi în cantităţi mult mai mari la femele, la fel ca şi testosteronul la bărbaţi. Aceşti hormoni joacă un rol profund în reproducere, în ciclul menstrual şi în a oferi femeilor şi bărbaţilor diferenţele fizice caracteristice.

Câţiva compuşi steroizi modificaţi, precum şi unii compuşi nesteroidieni, au activitate estrogenică. S-a produs un număr mare de steroizi sintetici sau semisintetici cu activităţi biologice asemănătoare cu cele ale progesteronului, iar aceştia se numesc în mod obişnuit progestative. Deşi estrogenii şi progestativele au avut cea mai largă utilizare ca agenţi

contraceptivi chimici pentru femei și în HRT, spectrul lor larg de activitate le-a oferit o diversitate de utilizări terapeutice la femei, precum și câteva utilizări la bărbați.

Testosteronul are două tipuri principale de activități: androgenic (promovarea caracteristicilor fizice masculine) și anabolic (consolidarea mușchilor). Au fost pregătiți mulți steroizi androgeni și anabolizanți sintetici și semisintetici. În ciuda eforturilor de a pregăti agenți anabolizanți selectivi (de exemplu, pentru a ajuta la recuperarea după boli sau intervenții chirurgicale debilitante), toți steroizii „anabolici" au efecte androgenice. Agenții androgeni de hormoni steroizi și compuși înrudiți terapeutic 827 sunt utilizați în principal la bărbați, dar au o anumită utilitate terapeutică la femei (de exemplu, în ameliorarea anumitor cancere de organe sexuale).

Pe scurt, deși multe produse cu hormoni sexuali au cele mai mari utilizări terapeutice fie la femei, fie la bărbați, aproape toate au anumite utilizări la ambele sexe. Cu toate acestea, concentrațiile mai mari de estrogeni și progesteron la femei și de testosteron la bărbați determină dezvoltarea sistemelor reproductive complementare și diferențe fizice caracteristice femeilor și bărbaților.

Estrogenii35

ESTROGENI ENDOGENI

Estrogenii endogeni activi sunt estradiolul, estrona și estriolul. Estradiolul oferă cea mai mare activitate estrogenică, cu activitate mai mică pentru estrone și cea mai mică activitate cu estriol. Această gamă de activitate este paralelă cu afinitatea acestor estrogeni pentru ER,36 dar activitățile in vivo ale acestor compuși sunt, de asemenea, afectate de interconversiile dintre metaboliții activi și inactivi.

BIOSINTEZA

Estrogenii sunt sintetizați prin acțiunea enzimei aromatazei asupra androstenedionei sau testosteronului (Fig. 25.5). Ele sunt produse în mod normal în cantități relativ mari în ovare și placentă, în cantități mai mici în glandele suprarenale și în urme în testicule. La femeile aflate în postmenopauză, majoritatea estrogenilor sunt sintetizați în țesutul adipos și în alte situsuri nonovare. Aproximativ 50 până la 350 ^g/zi de estradiol sunt produse de ovare (în special corpul galben) în timpul ciclului menstrual. În primele luni de sarcină, corpul galben produce cantități mai mari de estradiol și alți estrogeni; placenta produce cea mai mare parte a hormonului circulant la sfârșitul sarcinii. În timpul sarcinii, nivelurile de estrogen din sânge sunt de până la 1.000 de ori mai mari decât în timpul ciclului menstrual.

METABOLISMUL ESTROGENILOR

Metabolismul estrogenilor naturali a fost revizuit în detaliu.37 Cei trei estrogeni primari la femei sunt 17^8- estradiol, estronă și estriol (16a,17^-estriol). Deși 17^-estradiolul este produs în cele mai mari cantități, acesta este rapid oxidat (vezi Fig. 25.12) la estronă, estrogenul care se găsește în cea mai mare concentrație în plasmă. La rândul său, estrona

este transformată în estriol, principalul estrogen găsit în urina umană, prin hidroxilare la C16 (pentru a furniza 16a-hidroxil) şi reducerea cetonei C17 (17^8-hidroxil). Estradiolul poate fi, de asemenea, transformat direct în estriol. În placenta umană, cel mai abundent estrogen sintetizat este estriolul. Cu toate acestea, atât la femeile însărcinate, cât şi la cele care nu sunt gravide, cei trei estrogeni primari sunt, de asemenea, metabolizaţi în cantităţi mici de alţi derivaţi (de exemplu, 2-hidroxiestronă, 2-metoxiestronă, 4-hidroxiestronă şi 16^-hidroxi-17^-estradiol). Doar aproximativ 50% din estrogenii administraţi terapeutic (şi diferiţii lor metaboliţi) sunt excretaţi prin urină în primele 24 de ore. Restul sunt excretate în bilă şi reabsorbite; în consecinţă, sunt necesare câteva zile pentru eliminarea completă a unei doze date.

Conjugarea pare a fi foarte importantă în transportul şi metabolismul estrogenului. Deşi estrogenii sunt neconjugaţi în ovare, cantităţi semnificative de conju-

estrogenii gated pot predomina în plasmă şi alte ţesuturi. Cea mai mare parte a conjugării are loc în ficat. Conjugaţii de estrogeni primari găsiţi în plasmă şi urină sunt glucuronidele şi sulfaţii. Ca săruri de sodiu, ele sunt destul de solubile în apă. Glucuronida de sodiu a estriolului şi esterul sulfat de sodiu al estronei sunt prezentate în Figura 25.12.

ACTIVITĂŢI BIOLOGICE ALE ESTROGENILOR12

Pe lângă faptul că au roluri importante în ciclul menstrual (descris anterior), estrogenii şi, într-o măsură mai mică, progesteronul sunt în mare măsură responsabili pentru dezvoltarea caracteristicilor sexuale secundare la femei la pubertate. Estrogenii provoacă o proliferare a sistemului ductil al sânilor, iar progesteronul stimulează dezvoltarea sistemului alveolar. Estrogenii stimulează, de asemenea, dezvoltarea lipidelor şi a altor ţesuturi care contribuie la forma şi funcţionarea sânilor. Sunt implicaţi şi hormonii hipofizari şi alţi hormoni. Retenţia de lichide în sâni în etapele ulterioare ale ciclului menstrual este un efect comun al estrogenilor.

Estrogenii stimulează în mod direct creşterea şi dezvoltarea vaginului, uterului şi trompelor uterine şi, în combinaţie cu alţi hormoni, joacă un rol principal în excitarea sexuală şi în producerea contururilor corpului femeii mature. Pigmentarea mameloanelor şi a ţesuturilor genitale şi stimularea creşterii părului pubian şi subrat (eventual cu ajutorul unor cantităţi mici de testosteron) sunt alte rezultate ale acţiunii estrogenului.

Modificările fiziologice de la menopauză subliniază rolurile importante ale estrogenilor la o femeie tânără. Sânii şi ţesuturile reproductive se atrofiază, pielea îşi pierde o parte din supleţe, ateroscleroza coronariană şi guta devin potenţiale probleme de sănătate pentru prima dată, iar oasele încep să îşi piardă din densitate din cauza scăderii conţinutului de minerale.

CLASELE STRUCTURALE: ESTROGENI

După cum se arată în Figura 25.13, există trei clase structurale de estrogeni: estrogeni steroidieni, dietilstilbestrol şi alţi compuşi sintetici şi fitoestrogeni (Fiecare clasă este

rezumată în secţiunile care urmează). Estrogenii steroidieni includ estrogenii naturali găsiţi la oameni şi alte mamifere, precum şi derivaţi semisintetici ai acestor compuşi. Din cauza metabolismului rapid, estradiolul în sine are o biodisponibilitate orală slabă. Adăugarea unei grupări I7rv-alchil la structura estradiolului blochează oxidarea la estronă. Prin urmare, etinilestradiolul este foarte eficient pe cale orală, în timp ce estradiolul în sine nu este. Majoritatea estrogenilor steroizi utili din punct de vedere terapeutic sunt produşi semisintetic din precursori naturali, cum ar fi diosgenina, un sterol vegetal.

Estrogeni steroizi - Estrogeni conjugaţi, Estrogeni esterificaţi. Estrogenii conjugaţi (uneori numiţi estrogeni ecvine) sunt metaboliţi legaţi de estradiol obţinuţi iniţial din urina cailor, în special a iepelor gestante. Premarin, principalul produs de estrogen conjugat de pe piaţă, este un amestec de numeroase componente care se obţine din urina de iapă. Estrogenii ecvini sunt în mare parte amestecuri de sulfat de sodiu de estronă şi sulfat de sodiu de echilină. Echilină şi echilenină sunt produse puţin sau deloc la oameni. Grupările sulfat trebuie îndepărtate metabolic pentru a elibera estrogenii activi. Estrogeni conjugaţi care derivă exclusiv din

precursori de plante sunt de asemenea pe piaţă. Estrogenii esterificaţi sunt, de asemenea, în principal o combinaţie de sulfat de sodiu de estronă şi sulfat de sodiu de echilină, dar într-un raport diferit faţă de cel din estrogenii conjugaţi. Estrogenii esterificaţi sunt acum preparaţi exclusiv din steroli vegetali.

Dietilstilbestrol. La prima vedere, ar putea fi surprinzător că moleculele sintetice nesteroidiene, cum ar fi dietilstilbestrolul (DES), ar putea avea aceeaşi activitate ca estradiolul sau alţi estrogeni. DES poate fi privit, totuşi, ca o formă de estradiol cu inelele B şi C deschise şi un inel cu şase atomi de carbon D. Activitatea analogilor DES a fost explicată în 1946.38 S-a propus ca distanţa dintre cele două grupări OH fenol DES să fie aceeaşi cu distanţa 3-OH la 17-OH a estradiolului; prin urmare, ambele s-ar putea potrivi cu acelaşi receptor. Chimiştii în medicina au arătat că distanţa OH-OH este de fapt 12,1 A în DES şi 10,9 A în estradiol. În soluţie apoasă, totuşi, estradiolul are două molecule de apă care sunt legate de hidrogen de 17-OH. Dacă una dintre cele două mole de apă

 # Hormoni steroizi şi compuşi înrudiţi terapeutic 829 ecule este inclusă în măsurarea distanţei, există o potrivire perfectă cu cele două grupuri OH ale DES (Fig. 25.14). Acest lucru sugerează că apa poate avea un rol important pentru estradiol în locul său receptor. Acum este în general acceptat că estrogenii trebuie să aibă un fragment fenolic pentru legare, dar unii cercetători propun că receptorul poate fi suficient de flexibil pentru a se adapta la distanţe diferite dintre cei doi hidroxili cheie. Acest punct despre estrogenii care au nevoie de un inel fenolic pentru legarea de mare afinitate la ER este critic. Steroizii cu un inel fenolic A şi compuşii fenolici înrudiţi le lipseşte legarea cu afinitate mare la ceilalţi receptori ai

hormonilor steroizi. Deşi DES a fost folosit de mulţi ani, s-a descoperit că fiicele femeilor care au luat DES în timpul sarcinii (bebeluşii DES) aveau un risc ridicat de anomalii vaginale, cervicale şi uterine, împreună cu un risc scăzut de adenocarcinom vaginal cu celule clare.39 Din cauza preocupărilor legate de siguranţă asociate cu DES, acesta a fost complet eliminat de pe piaţa americană în ultimul timp. DES este încă disponibil ca estrogen pentru utilizare în medicina veterinară.

Un alt compus sintetic, bisfenolul A, împărtăşeşte unele caracteristici structurale ale DES, prin faptul că are două grupări fenolice, dar în acest caz doar un singur carbon dimetilat separă cele două inele, mai degrabă decât legătura dublă substituită în DES. După cum era de aşteptat, distanţa redusă dintre hidroxilii fenolici şi flexibilitatea mai mare a structurii conduc la o afinitate pentru ER cu câteva ordine de mărime mai mică decât estradiolul sau DES.40 Deşi bisfenolul A este doar slab estrogenic, este încă considerat a fi un „estrogen de mediu" şi este prezent în cantităţi mici într-o gamă largă de produse plastice. Expunerea la nivel scăzut a oamenilor la bisfenol A, deşi este considerată în prezent a avea riscuri minime pentru sănătate, continuă să fie în centrul a numeroase studii.41

Fitoestrogenii. Câteva substanţe naturale din plante care au caracteristici structurale generale similare cu cele ale DES şi estradiolului au, de asemenea, efecte estrogenice şi au fost denumite fitoestrogeni.42 Acestea includ genisteina, din boabe de soia şi o specie de trifoi; daidzeină, din boabe de soia; şi cumestrol, găsit în anumite leguminoase. Genisteina şi daidzeina sunt exemple de izoflavone. Acestea şi altele au activitate antifertilitate la animale.43 Au fost făcute multe afirmaţii cu privire la efectele benefice ale consumului de produse care conţin aceşti fitoestrogeni, inclusiv prevenirea şi tratarea bolilor cardiovasculare, reducerea simptomelor postmenopauzei şi prevenirea osteoporozei. Din cauza numeroaselor alte componente prezente în multe dintre produsele comerciale, precum şi a lipsei de bine-

Estradiol (H2O)2 = linii întunecate
DES = linii luminoase

Figura 25.14 • Grafică computerizată. Suprapunerea estradiolului (H2O)2 (linii întunecate) cu DES (linii luminoase). (Cu amabilitatea Medical Foundation of Buffalo, Inc.)

studii concepute pentru a testa efectele fitoestrogenilor înşişi, cu toate acestea, efectele pozitive asupra sănătăţii, în special datorită acţiunii hormonale directe a fitoestrogenilor,

sunt incerte. De asemenea, au fost ridicate întrebări cu privire la o posibilă contribuţie a fitoestrogenilor la o incidenţă crescută a cancerului de sân. Aceste preocupări sunt însă contrazise de studii care sugerează un rol chimioprotector pentru produsele din soia care conţin fitoestrogeni (acest lucru s-ar putea datora altor componente ale amestecului).44 Istoria lungă de utilizare a produselor din soia în lume şi nicio corelaţie globală cu riscuri crescute de cancer de sân sugerează că orice legătură între fitoestrogeni în general şi cancerul de sân este destul de mică.

Studii recente au demonstrat că genisteina şi alţi fitoestrogeni se leagă preferenţial la ER^ faţă de ERa.46,47 Relevanţa clinică a acestei diferenţe de legare este neclară, dar cercetările ulterioare sunt urmărite cu fermitate pentru a înţelege distincţiile dintre fitoestrogeni şi estrogeni clasici.44

UTILIZĂRI TERAPEUTICE ALE ESTROGENILOR

Controlul naşterilor. O utilizare majoră a estrogenilor este pentru inhibarea ovulaţiei, în combinaţie cu progestative. Agenţii de control al naşterii steroidieni care conţin estrogeni sunt discutaţi în secţiunea despre contracepţia chimică mai târziu în acest capitol.

Terapia de substituţie hormonală. O altă utilizare majoră a estrogenilor este în HRT pentru femeile aflate în postmenopauză. Pentru această utilizare, un progestin este adesea inclus pentru a se opune efectelor estrogenilor asupra ţesutului endometrial. HRT este tratată mai în profunzime mai târziu în capitol.

Tratamentul deficitului de estrogen din insuficienţa ovariană sau după ooforectomie. Terapia cu estrogeni, de obicei cu un progestativ, este frecventă în cazurile de insuficienţă ovariană şi după ooforectomie.

Tratamentul cancerului de sân avansat, inoperabil la bărbaţi şi femei în postmenopauză şi al cancerului de prostată avansat, inoperabil la bărbaţi. Estrogenii sunt utilizaţi pentru a trata cancerul de sân inoperabil la bărbaţi şi la femeile aflate în postmenopauză, dar terapia cu estrogeni poate stimula efectiv cancerele de sân existente la femeile aflate în premenopauză. Modulatorul selectiv ER tamoxifen este raportat că are mai puţine efecte secundare; prin urmare, este de obicei preferat. Estrogenii au fost, de asemenea, utilizaţi pentru a trata cancerul de prostată inoperabil, dar analogii GnRH sunt acum în general preferaţi din cauza mai puţine efecte secundare nedorite.

Estrogeni şi cancer. Mulţi ani de studii au stabilit cu fermitate o asociere între consumul de estrogen şi riscul crescut de cancer de sân. Riscul este asociat, totuşi, cu momentul expunerii la estrogen, cu doza de estrogen, cu durata utilizării şi cu tipul de estrogen utilizat.48 O pacientă trebuie să discute cu atenţie riscurile potenţiale de cancer de sân cu medicul ei înainte de a începe terapia cu estrogen. Estrogenii neopoziţi în HRT pentru femeile aflate în postmenopauză sunt, de asemenea, legaţi de un risc

crescut de carcinom endometrial, care este baza pentru includerea unui progestativ în multe forme de HRT.49

PRODUSE DE ESTROGEN

Estrogenii sunt disponibili comercial într-o mare varietate de forme de dozare: tablete orale, creme și spume vaginale, plasturi transdermici și preparate de dozare IM.

Estradiol, Farmacopeea Statelor Unite (USP). Estradiolul, estra-1,3,5(10)-trien-3,17^-diol, este cel mai activ dintre estrogenii steroizi naturali. Deși grupa sa 17^-OH este vulnerabilă la oxidarea bacteriană și enzimatică la estronă (Fig. 25.12), ea poate fi protejată temporar ca ester la C3 sau C17, sau protejată permanent prin adăugarea unei grupări 17a-alchil (de exemplu, 17a-etinilestradiol, cel mai frecvent utilizat estrogen contraceptiv oral). Solubilitatea crescută în ulei a 17^-esterilor (față de estradiol) permite esterilor să rămână în ulei la locul de injectare IM pentru perioade îndelungate. Acești derivați ilustrează principiile modificării steroizilor prezentate în Figura 25.6. Produsele transdermice cu estradiol evită metabolismul de primă trecere, permițând estradiolului să fie la fel de eficient ca estrogenii orali pentru tratarea simptomelor menopauzei. Un nou spray transdermic, Evamist, a fost aprobat în 2007. Estradiolul în sine nu este de obicei foarte eficient pe cale orală din cauza metabolismului rapid, dar este disponibilă o formulare orală de estradiol micronizat care permite o absorbție mai rapidă a medicamentului (Estrace). Pe lângă produsele orale și transdermice, estradiolul este disponibil și sub formă de gel, cremă și inel vaginal. Esterii de estradiol disponibili comercial sunt următorii:

Estradiol 3-acetat, USP (oral; inel vaginal) Estradiol 17-valerat, USP (injecție IM) Estradiol 17-cipionat, USP (injecție IM)

Estrone, USP. Estrona, 3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-onă, este mai puțin activă decât estradiolul, dar mai activă decât metabolitul său, estriolul. Ca sare a esterului său 3-sulfat, estrona este ingredientul principal în estrogenii conjugați, USP, și estrogenii esterificați, USP. Deși inițial obținută din urina iepelor gestante (aproximativ 10 mg/L), estrona este acum preparată sintetic. Estrona în sine nu este disponibilă în formulările orale comerciale, dar poate fi obținută la

farmacii combinate ca formulare topică. Oleoilestrona, esterul C3 al estronei cu acid oleic, este în faza II de studii clinice pentru tratamentul obezității. Acest derivat de acil estronă reduce depozitele de grăsime printr-un mecanism care nu implică ER,50 deși o parte din oleoil-estronă este hidrolizată la estronă in vivo.

Sulfat de estronă de piperazină (sare de piperazină 3-sulfoxi-estra-1,3,5(10)-Trien-17-One), USP

Toate sărurile de estrone 3-sulfat au avantajul farmaceutic evident de solubilitate crescută în apă și disponibilitate orală mai bună. Acizii transformă sărurile în esteri 3-sulfați liberi și provoacă o anumită hidroliză a esterului. Acest lucru nu pare să afecteze în mod negativ

absorbția, dar trebuie evitată precipitarea esterilor de sulfat liber în preparatele farmaceutice acide. Molecula de piperazină dibazică acționează ca un tampon, oferindu-i o stabilitate ceva mai mare.

Estrogeni conjugați, USP

Termenul de estrogeni conjugați se referă la amestecul de conjugați sulfat de componente estrogenice izolate din urina de iapă gestantă (Premarin). Acești compuși sunt denumiți și ca CEE (estrogeni ecvine conjugați). Estrogenii conjugați conțin 50% până la 65% sulfat de estronă de sodiu și 20% până la 35% sulfat de echilin de sodiu (pe baza conținutului total de estrogen al produsului). Premarin conține, de asemenea, esterii sulfat de 17a-estradiol, 17a-dihidroechilină și 17^-dihidroechilină, în plus față de alte componente minore. Deși cel mai frecvent sunt utilizați în HRT pentru a trata simptomele postmenopauzei, estrogenii conjugați sunt utilizați pentru întreaga gamă de indicații descrise anterior, cu excepția controlului nașterii.

Estrogeni sintetici conjugați

Cenestin, denumit „estrogeni sintetici conjugați, A" este un amestec de nouă substanțe estrogenice (Fig. 25.13): sulfat de estronă de sodiu, sulfat de echilin de sodiu, sulfat de echilenin de sodiu, sulfat de 17a-estradiol de sodiu, 17^- sulfat de sodiu, sulfat de estradiol de sodiu, sulfat de estradiol de sodiu. sulfat de 17^-dihidroechilină, sulfat de 17a-dihidroechilenină de sodiu și sulfat de 17^-dihidroechilenină de sodiu. Aceste substanțe estrogenice sunt sintetizate din steroli de soia. Termenul sintetic a fost adăugat înainte de estrogeni conjugați pentru a indica faptul că acest produs este diferit de (nu echivalent cu) estrogenii conjugați derivați din urina de iapă. „A" după nume indică faptul că acesta este primul amestec aprobat de estrogeni conjugați sintetici. Enjuvia este „estrogeni sintetici conjugați, B". Produsele ulterioare de estrogen conjugat sintetic vor fi denumite în ordine, cu descriptorii finali „C, D, E," etc. Enjuvia conține sulfat de A8,9-dehidroestronă, în plus față de cele nouă substanțe estrogenice enumerate anterior. Cenestin și Enjuvia sunt ambele aprobate pentru tratarea simptomelor vasomotorii moderate până la severe și a atrofiei vulvare și vaginale asociate menopauzei.

Estrogeni esterificati, USP

Estrogenii esterificați (Menest) conțin unii dintre aceiași conjugați sulfat de estrogeni prezenți în estrogenii conjugați, dar proporțiile acestor componente și compoziția componentelor minore ale produselor diferă. Aceste produse conțin 75% până la 85% sulfat de estronă de sodiu și 6% până la 15% sulfat de echilin de sodiu, într-o asemenea proporție încât totalul acestor două componente reprezintă 90% din conținutul total de estrogeni esterificați. Estrogenii esterificați își găsesc aceleași utilizări ca și estrogenii conjugați.

Estriol, USP. Estriolul, estra-1,3,5(10)-trien-3,16a,17^-triol, este disponibil pentru combinare în mai multe formulări diferite pentru utilizare în HRT. Poate fi utilizat singur sau în combinație cu estradiol (Bi-Est) sau cu estradiol și estronă (Tri-Est).

Etinilestradiol, USP. 17«-Etinil estradiolul are cel mai mare avantaj faţă de alţi produşi de estradiol de a fi activ pe cale orală. Este egal cu estradiol ca potenţă prin injecţie, dar este de 15 până la 20 de ori mai activ pe cale orală. Calea metabolică principală pentru etinilestradiol este 2-hidroxilarea de către citocromul P450 izoenzima 3A4 (CYP3A4), urmată de conversia la 2- şi 3-metil eteri de către catecol-O-metiltransferaza. 3-metil eterul etinilestradiolului este mestranolul, USP, utilizat în contraceptivele orale. Mestranolul este un promedicament care este 3-O-demetilat la etinilestradiolul activ. O doză orală de aproximativ 50 pg de mestranol are o acţiune estrogenică aproximativ echivalentă cu 35 pg de etinilestradiol oral. Demetilarea este mediată în principal de CYP2C9.51

MODULATORI SI ANTIESTROGENI SELECTIVI DE RECEPTOR DE ETROGEN

În timp ce estrogenii au fost foarte importanţi în contracepţia chimică şi HRT, compuşii care pot antagoniza ER au fost de mare interes pentru tratamentul cancerelor de sân dependente de estrogen. Biopsiile tumorale au arătat că ER este prezentă în aproximativ 60% dintre cancerele de sân primare şi majoritatea răspund la blocarea estrogenului. Din păcate, majoritatea acestor cancere de sân legate de ER dezvoltă rezistenţă la terapia antiestrogenă în decurs de 5 ani. În schimb, doar aproximativ 6% din ţesuturile mamare nemaligne au un RE semnificativ prezent. Trei compuşi care sunt utilizaţi clinic pentru acţiunea antagonistă a estrogenului în tratamentul cancerului de sân sunt tamoxifenul, toremifenul şi fulvestrantul (Fig. 25.15). Doi agenţi suplimentari care pot antagoniza RE sunt clomifenul, care este utilizat ca stimulent al ovulaţiei şi raloxifenul, care este utilizat pentru prevenirea şi tratamentul osteoporozei.

Tamoxifenul şi clomifenul au fost numiţi în mod tradiţional antagonişti ER sau antiestrogeni. Cu toate acestea, referirea la aceşti compuşi ca antagonişti ER nu descrie cu exactitate modul în care aceşti compuşi funcţionează in vivo. Deşi tamoxifenul este un antagonist ER în ţesutul mamar, are acţiuni agoniste asupra endometrului, ficatului, oaselor şi sistemului cardiovascular. Din cauza efectelor agoniste şi antagoniste diferenţiale ale acestor tipuri de compuşi asupra ER, în funcţie de ţesutul specific, a fost inventat un nou termen: modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM). Un SERM este un medicament care are activitate estrogenică specifică ţesutului. Deşi mulţi compuşi prezintă activitate SERM, câţiva agenţi sunt antagonişti în toate ţesuturile. Aceşti compuşi sunt numiţi antiestrogeni şi fulvestrant este un exemplu (Fig. 25.15). Tamoxifenul şi clomifenul sunt adesea menţionate în literatura mai veche ca antiestrogeni.

Tamoxifenul a fost utilizat pe scară largă în tratarea cancerelor de sân primare care sunt dependente de ER.52,53 Pentru femeile în premenopauză cu boală metastatică, tamoxifenul este o alternativă şi adjuvant cu ooforectomie, iradiere ovariană şi mastectomie. Cu toate acestea, utilizarea tamoxifenului nu este lipsită de probleme. Tamoxifenul creşte incidenţa polipilor endometriali, a hiperplaziei şi a carcinomului şi a sarcoamelor uterine. Riscul de cancer endometrial rezultat din tamoxifen este, totuşi, mult mai mic decât „reducerile modeste, dar extrem de semnificative ale morbidităţii şi mortalităţii cauzate de cancerul de sân”.

din riscul crescut de cancer endometrial cu terapia cu tamoxifen, tamoxifenul trebuie utilizat pentru prevenirea cancerului de sân numai la femeile cu risc crescut. Femeile fără antecedente familiale de cancer de sân sau alte riscuri nu ar trebui să utilizeze tamoxifen în acest mod.

Raloxifenul este un alt SERM, dar profilul său de activitate diferă de cel al tamoxifenului. Raloxifenul este un antagonist ER atât în sân, cât şi în ţesutul endometrial, dar are acţiune agonistă asupra osului şi acţionează ca un agonist estrogen în scăderea colesterolului total şi a lipoproteinei cu densitate joasă (LDL). Diferenţele structurale subtile dintre cele două medicamente stau la baza profilurilor de activitate distincte.55 Acţiunea agonistă asupra ţesutului osos stă la baza utilizării acestui medicament pentru tratarea osteoporozei.

O întrebare cheie este de ce compuşi precum tamoxifenul şi raloxifenul prezintă acţiune antagonistă în unele ţesuturi, dar acţiune agonistă în alte ţesuturi? Evoluţii majore din ultimii câţiva ani încep să ofere răspunsul la această întrebare.15,56-58 Tamoxifenul,59 raloxifenul şi estradiolul18 se leagă cu toţii de ER în acelaşi loc, dar modurile lor de legare sunt diferite. În plus, fiecare induce o conformaţie distinctă în regiunea de transactivare a domeniului de legare a ligandului.18 Aceste conformaţii unice dictează modul în care complexul receptor-ligand va interacţiona cu proteinele coregulatoare (coactivatoare sau corepresoare).56 În toate ţesuturile, complexul estradiol-ER recrutează coactivatori, astfel încât transcripţia genei este stimulată. În ţesutul mamar, atât receptorii legaţi de raloxifen cât şi de tamoxifen previn asocierea cu coactivatori, ci mai degrabă recrutează corepresori, astfel încât se observă acţiunea antagonistă. În ţesutul uterin, totuşi, complexul raloxifen-ER recrutează corepresori, în timp ce complexul tamoxifen-ER recrutează un coactivator, SRC-1, care duce la acţiunea agonistă.57 Un factor suplimentar implicat în această acţiune agonistă a tamoxifenului este contextul în care receptorul ligand interacţionează cu gena ţintă. ER ligandată poate interacţiona direct cu ADN-ul sau poate interacţiona indirect, fiind legat de alţi factori de transcripţie. Când receptorul legat de tamoxifen interacţionează într-o manieră legată cu genele ţintă din ţesutul uterin, coactivatorul SRC-1 este recrutat şi transcripţia genei este promovată. agonism în ţesutul mamar.56

Bazedoxifenul este un nou SERM care ar trebui să fie comercializat în curând pentru tratamentul osteoporozei. Bazedoxifenul încorporează un sistem inel indolic în locul benzotiofenului raloxifenului. Bazedoxifenul a fost rezultatul unui program de screening care a selectat compuşi care nu au stimulat sânul sau ţesutul uterin.60 Lasofoxifenul, arzoxifenul şi ospemifenul sunt celelalte SERM mai noi care se află în stadiul târziu de dezvoltare (Fig. 25.15). O nouă cerere de medicamente (NDA) a fost depusă la Food and Drug Administration (FDA) la sfârşitul anului 2007 şi revizuirea este încă în curs. Din punct de vedere structural, arzoxifenul este cel mai asemănător cu raloxifenul, cu o punte eterică, mai degrabă decât o punte carbonil, ataşată la miezul benzotiofen. Arzoxifenul este investigat (faza III) pentru tratarea osteoporozei şi pentru prevenirea cancerului de sân. Ospemifenul este un analog al toremifenului, care are un OH în locul substituentului N,N-dimetil amino. Este în studiile clinice de fază III pentru tratamentul atrofiei vaginale la femeile aflate în postmenopauză.

Clomifenul este un alt medicament care prezintă acţiuni antiestrogenice, dar nu este utilizat pentru tratarea cancerului de sân sau a osteoporozei; mai degrabă, este folosit pentru creşterea şanselor de a avea o sarcină de succes. Aplicaţia terapeutică a clomifenului ca stimulent al ovulaţiei rezultă din capacitatea sa de a creşte producţia de GnRH de către hipotalamus. Mecanismul este probabil o blocare a inhibării feedback-ului estrogenilor produşi de ovare (prin antagonismul ER). Hipotalamusul şi hipofiza interpretează semnalul fals că nivelurile de estrogen sunt scăzute şi răspund prin creşterea producţiei de GnRH. GnRH crescut, la rândul său, duce la creşterea secreţiei de LH şi FSH, maturarea foliculului ovarian şi ovulaţie (aşa cum a fost descris anterior în acest capitol; vezi Fig. 25.9). Sprijinul pentru mecanismul de inhibare a feedback-ului este oferit de teste cu animale de experiment în care clomifenul nu are efect în absenţa unei glande pituitare funcţionale.

Naşterile multiple au loc în aproximativ 10% din timp cu pacienţii care iau clomifen, iar defecte congenitale la 2% până la 3% dintre nou-născuţii vii. „Bufeurile" vasomotorii apar aproximativ 10% din timp, iar mărirea anormală a ovarelor aproximativ 14%. Disconfortul abdominal trebuie discutat imediat cu medicul.

SERM SI PRODUSE ANTIESTROGENE

Citrat de tamoxifen, USP. Tamoxifen, 2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-V, V-dimetiletanamină (Nolvadex), este un SERM trifeniletilen utilizat pentru tratarea carcinomului mamar precoce şi avansat la femeile aflate în postmenopauză. Tamoxifenul este utilizat ca tratament adjuvant pentru cancerul de sân la femei după mastectomie şi iradierea sânilor. Reduce apariţia cancerului de sân contralateral la pacienţii cărora li se administrează terapie adjuvantă cu tamoxifen. De asemenea, este eficient în tratamentul cancerului de sân metastatic atât la femei, cât şi la bărbaţi. La femeile aflate în premenopauză cu cancer de sân metastatic, tamoxifenul este o alternativă la ooforectomie sau iradierea ovariană. Tamoxifenul poate fi utilizat preventiv pentru a reduce incidenţa cancerului de sân la femeile cu risc crescut. Efectele secundare antiestrogenice şi estrogenice pot include bufeuri, greaţă, vărsături, reducerea trombocitelor şi (la pacienţii cu metastaze osoase) hipercalcemie. Ca toţi derivaţii de trifeniletilenă, acesta trebuie protejat de lumină.

Principalul metabolit al tamoxifenului este V-desmetiltamoxifenul, care atinge niveluri la starea de echilibru mai mari decât tamoxifenul însuşi. Se crede că V-desmetiltamoxifenul contribuie semnificativ la efectul antiestrogenic general. Un alt metabolit, 4-hidroxitamoxifenul, este un antiestrogen mai puternic decât tamoxifenul, dar deoarece este doar un metabolit minor al tamoxifenului, probabil că nu contribuie semnificativ la efectele terapeutice. Cu toate acestea, 4-hidroxitamoxifenul, cu afinitatea sa mai mare pentru ER, a fost utilizat pe scară largă în studiile farmacologice ale acestor receptori. Concentraţiile de tamoxifen sunt reduse dacă este administrat concomitent cu rifampină, un inductor al citocromului P450.

Citrat de toremifen, USP. Toremifenul, 2-[4-[(1Z)-4-cloro-1,2-difenil-1-butenil]fenoxi]-V,V-dimetiletanamină (Fareston), diferă structural de tamoxifen numai prin faptul că

are o grupare cloretil (mai degrabă decât o grupare etil) ataşată la structura trifeniletilenă. După cum era de aşteptat, acţiunile farmacologice ale toremifenului şi tamoxifenului sunt destul de asemănătoare. Toremifenul este, de asemenea, un SERM, cu acţiune antagonistă de estrogen în ţesutul mamar, dar acţiune agonistă în endometru, asupra ţesutului osos şi asupra profilurilor lipidice serice. Date clinice recente indică faptul că incidenţa cancerului endometrial este mai mică cu utilizarea toremifenului decât cu tamoxifenul.62 Toremifenul este utilizat în tratamentul cancerului de sân metastatic la femeile aflate în postmenopauză.

Raloxifen, USP. Raloxifen, [6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tien-3-il][4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]metanona (Evista), este un derivat de benzotiofen care diferă uşor de SERM-urile trifeniletilene. O diferenţă structurală cheie este „balamaua" carbonil care conectează lanţul lateral fenolic modificat de sistemul inelar benzotiofen. Această balama este elementul structural cheie care duce la acţiunile diferite la ER.55 Raloxifenul, spre deosebire de tamoxifen şi toremifen, are proprietăţi antagoniste asupra endometrului şi ţesutului mamar şi proprietăţi agoniste asupra osului şi a sistemului cardiovascular. Lipsa acţiunii agoniste asupra ţesutului endometrial a fost sugerată ca motiv pentru lipsa cancerului endometrial asociat cu utilizarea raloxifenului. Raloxifenul este aprobat pentru prevenirea şi tratamentul osteoporozei la femeile aflate în postmenopauză. De asemenea, a fost investigat pentru prevenirea cancerului de sân în comparaţie cu tamoxifenul. Studii recente indică faptul că are o eficacitate similară cu tamoxifenul, dar are un profil preferabil de efecte secundare.63

Bazedoxifen, USP. Bazedoxifena, 1-[[4-[2-(azepan-1-il)etoxi]fenil]metil]-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-indol-5-ol (Viviant), a fost declarată „aprobabilă" de către FDA în 2007 pentru prevenirea osteoporozei postmenopauză. La jumătatea anului 2009, aprobarea finală în Statele Unite este încă în aşteptare. Bazedoxifenul a fost aprobat în Europa în 2009 pentru tratamentul osteoporozei post-menopauză.

Fulvestrant, USP. Fulvestrantul, 7«-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-trien-3,17^-diol (Faslodex), este un antagonist bazat structural pe structura estradiolului, cu o poziţie lungă, substituită de alchil, ataşată la lanţul scheton al steroidului7«. Când este legat de ER, acest lanţ alchil induce o conformaţie a receptorului distinctă de cea formată prin legarea estradiolului sau tamoxifenului, prevenind acţiunea agonistă. Fulvestrantul este un antagonist pur atât la ERa, cât şi la ER^ şi un reglator în jos al ER (stimulează degradarea ER), lipsind complet activitatea agonistă care se observă cu tamoxifen sau raloxifen. Profilul farmacologic diferit al fulvestrantului permite utilizarea acestui agent la femeile care au avut progresia bolii după terapia antiestrogenică anterioară (de obicei tamoxifen), oferind o alternativă la inhibitorii de aromatază.64

Androstendione

19-Hidroxiandrostendionă

Figura 25.16 • Conversia androstenedionei în estronă de către aromatază.

Citrat de clomifen, USP. Citratul de clomifen, 2-[4(2-cloro-1,2-difeniletenil)fenoxi]-N,N-dietiletanamină (Clomid), este utilizat ca stimulent al ovulației la femeile care doresc să rămână însărcinate. Deși literatura timpurie se referă la clomifen ca un antagonist de estrogen, acesta este mai precis un SERM.65 Clomifenul este din punct de vedere chimic un amestec de doi izomeri geometrici, zuclomifen, izomerul cis, și enclomifenul, izomerul trans. În studiile pe animale, acești izomeri au acțiuni estrogenice diferite în țesuturi diferite. Zuclomifenul pare să aibă acțiuni agoniste slabe asupra tuturor țesuturilor studiate, în timp ce enclomifenul are acțiuni antagoniste asupra țesutului uterin, dar acțiune agonistă asupra țesutului osos.66 Acțiunile clomifenului la om sunt probabil un compus al acțiunilor celor doi izomeri.

INHIBITORI DE AROMATAZE

Aromataza este un complex enzimatic al citocromului P450 care catalizează conversia androstenedionei în estronă și a testosteronului în estradiol (fig. 25.5 și 25.16).67-69 Complexul este format din nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat redusă (NADPH) și citocromază P450, citocromază P450 reductază40, citocromază P450 , 450 , 450 , 450 , 450 , 450 , 450 , 450 . hemoproteină. În primele două etape, metilul C19 este hidroxilat la CH2OH și apoi la o formă de aldehidă hidrat care se deshidratează pentru a furniza aldehida C19. În etapa finală de aromatizare, carbonul C19 este scindat oxidativ la formiat. Au fost propuse o schimbare a hidrurii, transferul de protoni și căile radicalilor liberi, cu ciseliminarea hidrogenului de 1ft și 2ft.70 La femeile aflate în premenopauză, aromataza se găsește în principal în ovare, dar la femeile aflate în postmenopauză, aromataza se află în mare parte în țesutul muscular și adipos.

După cum sa discutat anterior cu SERM-urile, unele tipuri de cancer de sân sunt dependente de estrogen. Deoarece reacția aromatazei este unică în căile de biosinteză a steroizilor, ar fi de anticipat că inhibitorii de aromatază ar fi foarte specifici în blocarea biosintezei estrogenului. Acest lucru s-a dovedit a fi adevărat, iar inhibitorii de aromatază oferă o

abordare utilă pentru scăderea nivelului de estrogen în tratamentul cancerului de sân dependent de estrogen. Inițial, inhibitorii de aromatază au fost utilizați ca terapie de linia a doua la femeile aflate în postmenopauză care au eșuat cu terapia cu tamoxifen. Studii recente au indicat, totuși, că noii inhibitori de aromatază pot fi utilizați ca terapie de primă linie și posibil pentru prevenirea cancerului la pacienții cu risc crescut.71

Inhibitorii de aromatază includ atât compuși steroidieni, cât și nesteroidieni. Exemple de inhibitori de aromatază sunt prezentate în Fig. 25.17. Inhibitorii de aromatază de prima generație au fost aminoglutetimida, un compus nesteroidian și testolactona pe bază de steroizi, doi compuși care au fost dezvoltați înainte de a fi recunoscut că eficacitatea lor în tratamentul cancerului de sân a fost cauzată de inhibarea aromatazei. Medicamentele mai noi sunt inhibitori mai puternici și mai specifici ai aromatazei decât compușii anteriori.

Exemestanul este un inhibitor mai nou al aromatazei steroidiene. Este un inhibitor ireversibil („sinucidere") activat cu enzime al aromatazei. Este disponibil pe cale orală și este foarte selectiv pentru aromatază. Structura sa reflectă doar modificări structurale minore ale substratului natural, androstenediona.

Inhibitorii nesteroidieni de aromatază sunt inhibitori competitivi care se leagă de situsul activ al enzimei prin coordonarea atomului de fier prezent în grupul hem al proteinei P450. În afară de aminoglutetimidă, primul inhibitor selectiv de aromatază care a fost comercializat în Statele Unite a fost anastrozolul (Arimidex). Anastrozolul încorporează în structura sa un inel triazol care se poate coordona cu fierul hem. Letrozolul este un alt inhibitor care conține triazol care este, de asemenea, eficient în tratamentul cancerului de sân.

Inhibitorii disponibili în prezent suprimă nivelurile plasmatice de estrogen (estradiol, estronă și sulfat de estronă) cu 80% până la 95%. Inhibitorii de aromatază anteriori, cum ar fi aminoglutetimida și testolactona, au suprimat estrogenii plasmatici într-o măsură mai mică. Efectele secundare observate adesea cu aminoglutetimidă din cauza inhibării suplimentare a altor enzime biosintetice sunt evitate cu cei mai noi agenți. Selectivitatea acestor medicamente pentru aromatază este destul de mare.

Ca și în cazul SERM-urilor, aceste medicamente sunt eficiente numai atunci când celulele cancerului de sân sunt „ER pozitive", ceea ce înseamnă că răspund și proliferează în prezența estrogenului. Inhibitorii de aromatază pot provoca leziuni fetale la femeile însărcinate și, prin urmare, sunt contraindicați.

Inhibitorii nesteroidieni suplimentari se bazează pe structura flavonelor. Chrysin este un produs natural flavonoid care are acțiune inhibitoare a aromatazei in vitro similară cu cea a aminoglutetimidei.73 Este izolat din Passiflora coerulea și alte plante. Deși acest compus nu este utilizat terapeutic ca inhibitor de aromatază, a găsit o utilizare îndoielnică ca supliment nutritiv, fie singur, fie în combinație cu steroizi anabolizanți, pentru a îmbunătăți dezvoltarea mușchilor și performanța atletică. Teoria de utilizare este că un inhibitor de aromatază permite reducerea efectelor secundare estrogenice ale compușilor androgeni.

Deşi sunt disponibile diferite produse suplimente nutritive care conţin crizină, nu este clar dacă se realizează sau nu o inhibare semnificativă a aromatazei in vivo. Biodisponibilitatea orală a crizinei este foarte scăzută, în principal ca urmare a conversiei eficiente în conjugaţii de glucuronid şi sulfat corespunzători, astfel încât concentraţia plasmatică a crizinei libere este minimă.74

PRODUSE INHIBITORI DE AROMATAZE

Anastrozol, USP. Anastrozolul, a,a,a',a'-tetrametil5-(1 #-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-benzendiacetonitril, a fost primul inhibitor specific de aromatază aprobat în Statele Unite. Este indicat pentru tratamentul de primă linie al femeilor aflate în postmenopauză cu cancer de sân avansat sau metastatic, pentru tratamentul de linia a doua al pacienţilor în postmenopauză cu cancer de sân avansat care au avut progresie a bolii după terapia cu tamoxifen şi pentru tratamentul adjuvant al femeilor cu cancer de sân precoce. Pacienţii care nu au răspuns la terapia cu tamoxifen răspund rareori la anastrozol.

Anastrozolul reduce estradiolul seric cu aproximativ 80% după 14 zile de administrare zilnică. Datorită timpului de înjumătăţire prin eliminare de 50 de ore, anastrozolul este eficient cu o doză o dată pe zi (1 mg). Metabolizarea anastrozolului include hidroxilare şi glucuronidare, precum şi N-dealchilare pentru a produce triazol. Metaboliţii anastrozolului sunt inactivi. Deşi anastrozolul poate inhiba CYP-urile 1A2, 2C9 şi 3A4 cu valori Ki în intervalul micromolar scăzut, concentraţiile de anastrozol atinse în dozele terapeutice standard sunt mult mai scăzute, aşa că anastrozolul ar trebui să nu aibă interacţiuni semnificative P450.75

Letrozol, USP. Letrozolul, 4,4'-(1 //-1,2,4-ti'iazol-l-il-metilen)dibenzonitril (Femara), este utilizat pentru cele mai multe dintre aceleaşi indicaţii ca şi anastrozolul. Reduce concentraţiile de estrogeni cu 75% până la 95%, cu suprimarea maximă atinsă în 2 până la 3 zile. Letrozolul este specific pentru inhibarea aromatazei, fără efecte suplimentare asupra biosintezei corticoizilor suprarenale. CYP 3A4 şi 2A6 sunt implicaţi în metabolizarea letrozolului în metabolitul principal al carbinolului, care este inactiv. Pierderea inelului triazol, care este implicat în coordonarea fierului hem, ar explica pierderea activităţii. Letrozolul inhibă puternic CYP2A6 in vitro, cu inhibare moderată a CYP2C19. Efectul acestei inhibiţii in vitro asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent este necunoscut. Tamoxifenul reduce semnificativ nivelurile de letrozol dacă sunt utilizate împreună, astfel încât tratamentul combinat cu aceşti agenţi nu este recomandat.76

Exemestane, USP. Exemestane, 6-metilenandrosta-1,4-diene-3,17-dionă (Aromasin), este primul inhibitor de aromatază pe bază de steroizi aprobat pentru tratamentul cancerului de sân în Statele Unite. Este un inactivator bazat pe mecanisme care inhibă ireversibil enzima. Nivelurile plasmatice de estrogen sunt reduse cu 85% până la 95% în 2 până la 3 zile, iar efectele durează 4 până la 5 zile. Exemestanul nu inhibă niciunul dintre citocromii majori P450 şi nu are, în esenţă, nicio interacţiune cu receptorii de

steroizi, cu o afinitate foarte slabă pentru AR. Produsul de reducere 17^-hidroxiexemestan, totuşi, are o afinitate mult mai mare pentru AR decât părintele (totuşi de câteva ori mai puţin decât DHT, 0,28% pentru părinte faţă de 30% pentru metabolit). Semnificaţia clinică a afinităţii este probabil minimă din cauza nivelurilor scăzute ale metabolitului produs.

Aminoglutetimidă, USP. Aminoglutetimida, 3-(4-aminofenil)-3-etil-2,6-piperidindiona, este utilizată în principal pentru tratarea sindromului Cushing, o afecţiune a excesului de steroizi suprarenali, o utilizare în care este exploatată mai degrabă inhibarea P450scc a acestui compus decât inhibarea aromatazei. Aminoglutetimida este un inhibitor slab al aromatazei şi a fost utilizată cu succes în tratamentul cancerului de sân dependent de estrogen. Din cauza dezvoltării inhibitorilor de aromatază mai selectivi, utilizarea aminoglutetimidei pentru capacitatea sa de a inhiba aromataza nu este acceptată.

Testolactonă, USP. Testolactona, acidul 13-hidroxi-3-oxo-13,17-secoandrosta-1,4-dien-17-oic A-lactonă (Teslac), a fost sintetizată iniţial ca un posibil steroid anabolic, având în vedere similitudinea sa structurală cu testosteronul. Diferenţa structurală cheie faţă de steroizii anabolizanţi este inelul D

lactonă în locul inelului tipic ciclopentil. Deşi este considerat în multe texte un androgen sau un steroid anabolizant (este un medicament din Lista III datorită clasificării sale ca steroid anabolizant), testolactona nu are efecte androgenice in vivo. Se crede că acţiunea sa este cauzată de inhibarea ireversibilă a aromatazei. Este un inhibitor relativ slab al aromatazei, dar natura ireversibilă a inhibiţiei poate duce la efecte prelungite. Inhibarea sa relativ slabă a aromatazei şi schema de dozare nedorită (5 comprimate de 50 mg pe zi) oferă acestui agent mai vechi o utilizare limitată în tratamentul cancerului de sân, datorită opţiunilor mai bune disponibile.

Progestative

PROGESTINE ENDOGENE

Hormonul steroid cheie endogen care acţionează la PR este progesteronul. Tuturor celorlalţi steroizi endogeni le lipseşte o acţiune progestaţională semnificativă.

BIOSINTEZA

Progesteronul este produs în ovare, testicule şi glandele suprarenale. O mare parte din progesteronul care este sintetizat din pregnenolonă este transformat imediat în alţi intermediari hormonali şi nu este secretat. Vezi calea biosintetică (Fig. 25.5). Corpul galben secretă cel mai mult progesteron, 20 până la 30 mg/zi în ultima etapă sau „luteală" a ciclului menstrual. Bărbaţii normali secretă aproximativ 1 până la 5 mg de progesteron pe zi.

METABOLISMUL PROGESTERONULUI

Progesteronul are un timp de înjumătățire de numai aproximativ 5 minute atunci când este administrat oral, din cauza metabolismului rapid. Progesteronul poate fi transformat în mulți alți hormoni steroizi (Fig. 25.5) și, în acest sens, are numeroși produși metabolici. Cu toate acestea, principalul produs excretor al metabolismului progesteronului este 5jB-pregnane-3a,20a-diol și conjugații săi (Fig. 25.18). Etapele care sunt implicate în formarea

5/3-Pregnane-3a,20S-diol

(5/3-Pregnane-3cc, 20ct-diol)

Figura 25.18 • Metabolismul progesteronului (momentul etapelor de reducere poate varia). (HSD, hidroxisteroid dehidrogenază.)

Hormonii steroizi și compușii înrudiți terapeutic 837 acest metabolit sunt reducerea dublei legături C4-5, reducerea cetonei C3 care furnizează 3a-ol și reducerea cetonei C20. Reducerea la C5 trebuie să precedă reducerea cetonei C3, dar momentul C20 poate varia, în funcție de țesut.77,78 Caracteristicile structurale care pot bloca reducerea la C5 sau C20 au crescut foarte mult timpii de înjumătățire ale derivaților de progesteron.

ACTIVITĂȚI BIOLOGICE ALE PROGESTINELOR12

La fel ca estrogenii, progesteronul are diverse acțiuni farmacologice, principalele țesuturi țintă fiind uterul, sânul și creierul. Progesteronul scade frecvența generatorului de impulsuri hipotalamic și crește amplitudinea impulsurilor LH eliberate din hipofizar. Acțiunile progesteronului în uter includ dezvoltarea endometrului secretor. Când eliberarea de progesteron din corpul galben la sfârșitul ciclului menstrual scade, începe menstruația. Progesteronul acționează și pentru a îngroșa secrețiile cervicale, scăzând penetrarea cervicală a spermatozoizilor. Progesteronul este esențial pentru menținerea sarcinii prin suprimarea menstruației și scăderea contractilității uterine. Progesteronul are acțiuni importante la nivelul sânilor în timpul sarcinii, acționând împreună cu estrogenii pentru a se pregăti pentru alăptare.

O acțiune termogenă este, de asemenea, asociată cu progesteronul. În timpul ciclului menstrual, progesteronul mediază o ușoară creștere a temperaturii aproape de mijlocul ciclului și menține temperatura crescută până la debutul menstruației. Mecanismul exact pentru această creștere a temperaturii nu este cunoscut. Progesteronul și metaboliții săi au efecte centrale suplimentare, care sunt explorate în mod activ (vezi secțiunea „Neurosteroizi” de la sfârșitul capitolului).79

CLASELE STRUCTURALE—PROGESTINE

Progestinele sunt compuși cu activități biologice similare cu cele ale progesteronului. Acestea includ trei clase structurale: (a) progesteron și derivați, (b) testosteron și derivați

de 19-nortestosteron şi (c) progestative sintetice diverse (Fig. 25.19). Progesteronul în sine are o biodisponibilitate orală scăzută din cauza absorbţiei slabe şi a metabolismului aproape complet într-un singur pasaj prin ficat. O formulare orală recent disponibilă este progesteronul micronizat în capsule de gelatină. Medicamentul micronizat este mult mai uşor absorbit, permiţând administrarea orală de progesteron, chiar dacă doza trebuie să fie mult mai mare decât o doză parenterală pentru a compensa metabolismul hepatic extins. Adăugarea grupărilor I7rv-acil încetineşte metabolismul 20-onului, în timp ce o grupare 6-metil îmbunătăţeşte activitatea şi reduce metabolismul. Acetatul de medroxiprogesteron (MPA) este un exemplu deosebit de puternic (Tabelul 25.2).

Cerinţele structurale ale PR au fost studiate în detaliu.27,28 Inelul A de progesteron 4-en-3-onă este o cheie pentru legare, dar numai atunci când este într-o conformaţie destul de diferită de cea a testosteronului sau a GC. Recenziile acestei lucrări conţin desene stereo care arată conformaţiile necesare în trei dimensiuni.27,28 Caracteristicile structurale care modifică inelul D de steroizi sunt de asemenea importante pentru interacţiuni optime cu PR.

Două descoperiri importante au condus la dezvoltarea derivaţilor de nortestosteron. Una a fost descoperirea că 19-norprogesteronul menţine încă o activitate progestaţională semnificativă. Al doilea a fost acel 17^-alchinil testosteron

TABELUL 25.2 Activitatea progestaţională comparativă a progestativelor selectate

Date de la Salhanick, HA, et al.: Efectele metabolice ale hormonilor gonadici şi steroizilor contraceptivi. New York, Plenum Press, 1969.

(etisteronul) a avut o activitate progestaţională mai mare decât androgenă. Deşi 19-nortestosteronii au efecte secundare androgenice, activitatea lor principală, totuşi, este progestaţională. Pe lângă faptul că provoacă o creştere marcată a activităţii progestaţionale, gruparea 17^-alchinil blochează, de asemenea, oxidarea metabolică sau bacteriană la 17-oni corespunzătoare. Astfel, prin adăugarea unei grupe 17^-etinil la testosteron, se poate scădea simultan activitatea androgenă, poate promova o bună activitate progestaţională şi poate avea şi un compus activ pe cale orală. Tabelul 25.2 ilustrează activitatea progestaţională relativă a mai multor progestative. O modificare suplimentară a nortestosteronului produce progestative cu activităţi androgenice minime. Schimbarea grupării alchil la C13 de la o grupare metil la o grupare etil, ca în levonorgestrel, reduce efectele androgenice, menţinând în acelaşi timp efectele progestative.

Cel mai interesant domeniu de cercetare nou legat de progestative este dezvoltarea de agonişti PR nesteroidieni. Tanoproget este cel mai de succes exemplu până în prezent (trialuri de fază II).80 După cum se poate observa în Figura 25.19, tanaproget nu are nicio legătură cu progesteronul, dar are totuşi afinitate şi selectivitate ridicate pentru PR. Natura nesteroidiană a tanaprogetului oferă

potențialul pentru un profil diferit de efecte secundare în comparație cu celelalte progestative. Deși există încă un drum lung până la aprobarea progestativelor nesteroidiene precum tanaproget, există un mare entuziasm că poate fi dezvoltată o nouă clasă de progestative.

UTILIZĂRI TERAPEUTICE ALE PROGESTINELOR

Terapia cu progestativ poate provoca nereguli menstruale, cum ar fi spotting sau amenoree. Creșterea în greutate și acneea au fost asociate cu testosteronul și analogul 19-nortestosteron, în parte din cauza efectelor lor androgenice ușoare.

Controlul nașterilor. O utilizare semnificativă a progestinelor, ca și a estrogenilor, este inhibarea ovulației. Agenții de control al nașterilor steroidieni sunt discutați în secțiunea următoare despre contracepția chimică.

Reducerea riscului de cancer endometrial de la estrogenii postmenopauză. După cum s-a discutat în secțiunea privind utilizările terapeutice ale estrogenilor, mai multe studii au sugerat că combinarea unui progestativ cu un estrogen poate reduce semnificativ riscul de cancer endometrial la femeile care iau estrogeni în postmenopauză. Din această cauză, un progestativ este adesea inclus în HRT.

Amenoree primară și secundară și sângerări uterine funcționale cauzate de producția insuficientă de progesteron sau dezechilibrul estrogen-progesteron. Progestinele au fost folosite foarte eficient pentru a trata amenoreea primară și secundară, sângerările uterine funcționale și tulburările menstruale asociate cauzate de deficiența sau dezechilibrul hormonal.

Carcinom mamar sau endometrial. Progestinele pot fi utilizate pentru tratamentul paliativ al carcinomului avansat de sân sau de endometru. Acești agenți nu trebuie utilizați în locul intervențiilor chirurgicale, radiațiilor sau chimioterapiei.

PRODUSE PROGESTINE

Progestinele sunt utilizate în principal în produsele contraceptive orale și în regimurile de substituție hormonală pentru femei. De asemenea, sunt utilizate pentru tratarea mai multor afecțiuni ginecologice: dismenoree, endometrioză, amenoree și sângerări uterine disfuncționale. Estrogenii sunt administrați simultan în majoritatea acestor situații.

Progesteron, USP. Progesteronul, pregn-4-en-3,20-diona, este metabolizat atât de rapid încât nu este deosebit de eficient pe cale orală, fiind doar o douăsprezece mai activ decât intramuscular. Este disponibilă o formulare orală de progesteron micronizat (Prometrium). Progesteronul administrat intramuscular poate fi foarte iritant. Un gel vaginal care conține 4% sau 8% progesteron oferă o formă alternativă de dozare. Progesteronul a fost obținut inițial din ovare de animale, dar acum este preparat sintetic din precursori de steroli vegetali. Descoperirea 19-nortestosteronului cu

activitate de progesteron a făcut ca progestativele modificate sintetic să aibă o importanţă terapeutică extraordinară.

Progesteronul (şi toţi ceilalţi steroizi 4-ene-3-oni) este sensibil la lumină şi trebuie protejat de lumină.

Caproat de hidroxiprogesteron, USP. Caproatul de hidroxiprogesteron, hexanoatul de 17-hidroxipregn-4-en-3,20-dionă, este mult mai activ şi cu acţiune mai lungă decât progesteronul (vezi Tabelul 25.2), probabil pentru că esterul 17a împiedică reducerea la 20-ol. În schimb, hidroxiprogesteronul în sine nu are activitate progestaţională. Esterul caproat se administrează numai intramuscular. Esterul creşte foarte mult solubilitatea uleiului, permiţându-i să fie eliberat lent din preparatele din depozit, aşa cum s-ar putea prezice din Figura 25.6. Deşi în prezent disponibilă numai prin farmaciile de combinare, o nouă formulare (Gestiva) a fost considerată aprobată de FDA la sfârşitul anului 2006 pentru prevenirea travaliului prematur, în aşteptarea unor studii ulterioare.

Acetat de medroxiprogesteron, USP. MPA, 17-acetiloxi-6a-metilpregn-4-en-3,20-dionă (Provera), adaugă o grupare 6a-metil la structura bazică a 17a-hidroxiprogesteronului pentru a scădea foarte mult rata de reducere a sistemului 4-en-3-onă. Grupul 17a-acetat scade, de asemenea, reducerea celui 20-un, similar cu 17a-caproat. MPA este foarte activ pe cale orală (vezi Tabelul 25.2) şi are o durată atât de lungă de acţiune intramusculară încât nu poate fi utilizat în mod obişnuit intramuscular pentru tratarea multor tulburări menstruale. Formularea IM este utilă în tratamentul paliativ al carcinoamelor endometriale, mamarului şi renale avansate. MPA are, de asemenea, un rol important în mai multe produse contraceptive (Depo-Provera, Depo-SubQ Provera 104).

Acetat de megestrol, USP. Acetatul de megestrol, 17-hidroxi-6-metilpregna-4,6-dienă-3,20-dionă acetat (Megace), este un progestativ utilizat în principal pentru tratamentul paliativ al carcinomului endometrial sau mamar recurent, inoperabil sau metastatic. Acetatul de megestrol a fost, de asemenea, indicat pentru creşterea apetitului la pacienţii cu SIDA. Baza biochimică pentru această utilizare a megestrolului este neclară.

Acetat de Nomegestrol, USP. Acetatul de nomegestrol, 17-hidroxi-6-metil-19-norpregna-4,6-dienă-3,20-dionă acetat, este investigat ca componentă progestativă a unui nou contraceptiv oral, în combinaţie cu estrogen estradiol. Această nouă combinaţie, NOMAC/E2, este în studii de fază III şi ar fi primul contraceptiv oral care utilizează estradiolul în sine ca componentă estrogenică. Din punct de vedere structural, NOMAC este considerat un derivat nor-progesteron căruia îi lipseşte gruparea metil C19 din acetatul de megestrol.

Norethindrone, USP şi Norethynodrel, USP. Noretindrona, 17a-etinil-19-nortestosteronul şi izomerul său A5(10), noretinodrel, ar putea părea la prima vedere

a fi copii subtile unul celuilalt. S-ar putea prezice că legătura dublă A5(10) s-ar izomeriza în acidul stomacului până în poziția A4. Cu toate acestea, cele două medicamente au fost de fapt dezvoltate simultan și independent; prin urmare, niciunul nu poate fi considerat o copie a celuilalt. În plus, noretindrona este de aproximativ 10 ori mai activă decât noretinodrelul (vezi Tabelul 25.2), ceea ce indică faptul că izomerizarea nu este atât de ușoară in vivo pe cât s-ar putea prezice. Deși sunt mai puțin activi decât progesteronul atunci când sunt administrați subcutanat, au avantajul important de a fi activi pe cale orală. Descoperirea activității progestative puternice a 17a-etiniltestosteronului (etisteron) și 19-norprogesteronului a precedat dezvoltarea acestor progestative puternice. Ambele sunt active oral, grupa 17a-etinil blocând oxidarea la 17-ona mai puțin activă. Densitatea bogată de electroni a grupării etinil și absența grupării 19-metil îmbunătățesc foarte mult activitatea progestinului. Ambii compuși au fost de mare importanță ca componente progestative ale contraceptivelor orale, deși în prezent, utilizarea norethynodrel este minimă. Noretindrona, USP, și acetatul de noretindronă, USP, sunt utilizate pe scară largă pentru toate indicațiile obișnuite ale progestativelor, precum și componente ale contraceptivelor orale. Deoarece acești compuși păstrează caracteristicile cheie ale structurii testosteronului, inclusiv 17^-OH, nu este surprinzător că au unele efecte secundare androgenice.

Diacetat de etinodiol, USP. Diacetatul de etinodiol, 19-norpregn-4-en-20-yne-3j8,17a-diol diacetat, este un promedicament al noretindronei. O combinație de hidroliza ambilor esteri și oxidarea alcoolului C3 la cetonă este necesară pentru a furniza progestinul complet activ.81

Norgestrel, USP și Levonorgestrel, USP. Norgestrel, (17a)-(±)-13-etil-17-hidroxi-18,19-dinor-pregn-4-en-20-in-3-onă și levonorgestrel, (17a)-(-)-13-etil-17-hidroxi-18,19-dinorpregn-20-in-3-onă și levonorgestrel, (17a)-(-)-13-etil-17-hidroxi-18,19-dinorpregn-4-etil-a-320-on-4-ilen în locul metilului C13 dar au proprietăți progestative asemănătoare cu cele ale noretindronei, cu efecte androgenice scăzute. Gruparea etil oferă aparent interacțiuni sterice nefavorabile cu AR care reduc afinitatea în comparație cu cea cu PR. Norgestrel este un amestec racemic, în timp ce levonorgestrel este singurul enantiomer activ levogitor. Norgestrel este utilizat numai în contraceptivele orale. Levonorgestrelul este utilizat atât în combinații orale de produse contraceptive, cât și în implanturi polimerice care asigură contracepție timp de până la 5 ani.

Desogestrel, USP. Desogestrel, (17a)-13-etil-11-metilen-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-17-ol, este un analog de 19-nortestosteron cu activitate progestativă bună. Ca și celelalte progestative, este activ pe cale orală și este utilizat în combinație cu un estrogen în contraceptivele orale. Desogestrel este un promedicament care trebuie oxidat la 3-unu in vivo pentru a avea acțiune progestațională. CYPs 2C9 și 2C19 au fost implicați în hidroxilarea inițială a desogestrelului la C3.82

Norgestimate, USP. Norgestimate, (17a)-17-acetiloxi-13-etil-18,19-dinor-pregn-4-en-20yn-3-ona oximă, este un promedicament 19-nortestosteron, 3-oximă, care este activ pe cale orală şi este utilizat cu un estrogen în produsele contraceptive orale. Are acţiune androgenică minimă. Norgestimatul este metabolizat în 17-deacetilnorgestimat (norelgestromin) şi norgestrel, care asigură acţiunea progestaţională.83

Norelgestromin, USP. Norelgestromin, (17a)-13etil-17-hidroxi-18,19-dinor-pregn-4-en-20-yn-3-onă, oximă, este componenta progestativă a plasturelui contraceptiv (OrthoEvra). Metabolismul de prim pasaj în ficat este evitat prin aplicarea transdermică. Metabolismul hepatic are loc, totuşi, şi se formează norgestrel, un metabolit activ şi alţi metaboliţi hidroxilaţi şi conjugaţi.

Etonogestrel, USP. Etonogestrel, 17a-13-etil-17hidroxi-11-metilen-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-onă,3-cetodesogestrel, este metabolitul activ al desogestrelului. Este componenta progestativă într-un contraceptiv implantabil mai nou (Implanon) şi în inelul contraceptiv vaginal (NuvaRing).

Drospirenonă, USP. Drospirenona, 3-oxo-6^,7^:15^, 16j8-dimetilen-17a-pregn-4-en-21,17-carbolactona, diferă structural de toate celelalte progestative disponibile comercial. Structura sa este similară cu cea a spironolactonei, un antagonist MR, şi are activitate antimineralocorticoid, precum şi activitate progestaţională. De asemenea, se raportează că are unele efecte antiandrogenice. Spirolactona la C17 şi cele două grupări ciclopropil la C6-

C7 şi C15-C16 contribuie la aceste acţiuni unice. Drospirenona este componenta progestativă în noile contraceptive orale, Yasmin şi Yaz, şi în produsul HRT, Angeliq.

Trimegestone. Trimegestone, 17^-(S)-lactoil-17-metil-estra-4,9-dien-3-onă, este un derivat de norprogesteron foarte modificat. Diferenţele structurale cheie sunt o grupare 17^-lactoil în locul grupării tipice acetil, un 17a-metil şi o legătură dublă C9-C10. Trimegestone nu are acţiune androgenă şi are afinitate mică sau deloc pentru ER şi GR.84 Deşi este deja aprobat pentru tratarea HRT în Suedia în combinaţie cu estradiol, este încă în dezvoltare în Statele Unite pentru utilizarea sa în HRT şi ca componentă a contraceptivelor orale.

Antagonişti ai receptorilor de progesteron şi modulatori selectivi ai receptorilor de progesteron

Mifepristonul (Mifeprex), un antagonist PR, este aprobat de FDA pentru a induce avortul în primele 49 de zile de sarcină (Fig. 25.20). Mifepristonul acţionează direct prin antagonizarea efectelor progesteronului la nivelul PR, precum şi indirect prin scăderea secreţiei de progesteron din corpul galben. Aceste efecte combinate duc la o creştere a nivelului de prostaglandine, care stimulează contracţiile uterine.

Asoprisnil

Figura 25.20 • Antagonişti ai receptorilor de progesteron şi SPRM.

Hormoni steroizi şi compuşi înrudiţi terapeutic 841 Mifepristonul provoacă, de asemenea, o înmuiere a colului uterin, care ajută la expulzarea ovulului fertilizat. Tratamentul cu mifepristonă este urmat de utilizarea misoprostolului, un analog al prostaglandinei E2, pentru a asigura un avort complet. Mifepristona are şi acţiune antagonistă la GR.

Un alt antagonist PR care este în dezvoltare este CDB-2914. Este un derivat de norprogesteron care are acelaşi substituent 11^-aril ca cel observat în mifepristonă, deşi are mai puţin antagonism GR decât mifepristona.85 CDB-2914 este în studiile de fază III ca contraceptiv de urgenţă.

Compuşii care au atât proprietăţi agoniste, cât şi antagoniste la PR, în funcţie de ţesutul ţintă, au fost numiţi modulatori selectivi ai receptorului de progesteron (SPRM), care sunt analogi cu SERM. Câteva sunt în prezent în curs de dezvoltare pentru diferite afecţiuni, asoprisnilul fiind unul care a fost examinat în studiile clinice de fază III pentru tratamentul fibromului uterin.86 Asoprisnilul are proprietăţi antagoniste la sâni şi acţiuni agoniste parţiale în uter şi vagin.87 Structural, asoprisnil este un derivat al an-norxi-testosteronului în grupul nor-testosteron. pozitia 4'. D-Demetilarea la C-17jB produce un metabolit care acţionează şi un SPRM.

0 AGENŢI CONTRACEPTIVI CHIMICI

Cea mai notabilă realizare în contracepţia chimică a venit la sfârşitul anilor 1950 şi începutul anilor 1960, odată cu dezvoltarea agenţilor contraceptivi orali - „pilula". De atunci, au fost introduse diverse produse contraceptive, inclusiv dispozitive intrauterine care eliberează hormoni, implanturi polimerice, formulări injectabile şi un plasture transdermic. În plus, au fost dezvoltate contraceptive postcoitale şi abortive. În ciuda progreselor în ceea ce priveşte agenţii contraceptivi chimici pentru femei, în prezent nu sunt disponibile contraceptive hormonale masculine, deşi au fost efectuate cercetări limitate în acest domeniu. În paginile următoare, fiecare dintre aceste abordări ale contracepţiei chimice este discutată. Compuşii individuali sunt discutaţi anterior cu estrogenii şi progestativele.

Inhibitori de ovulaţie şi contraceptive hormonale înrudite

ISTORIA88-91

În anii 1930, mai multe grupuri de cercetare au descoperit că injecţiile cu progesteron inhibă ovulaţia la şobolani, iepuri şi cobai.92-94 La începutul anilor 1940, s-a descoperit că estrogenii, progesteronul sau ambele puteau fi utilizaţi pentru a preveni ovulaţia la femei. ciclul menstrual ar inhiba ovulaţia la femei.97 În acest timp, Djerassi şi colab.98 de Syntex şi Colton99 de GD Searle şi Co. au raportat sinteza noretindronei şi noretinodrelului. Aceste progestative posedau activitate progestaţională şi de inhibare a ovulaţiei foarte mare.

Studiile ample pe animale şi clinice au confirmat în 1956 că noretinodrelul lui Searle şi noretindrona lui Syntex erau inhibitori eficienţi ai ovulaţiei la femei. În 1960, Searle a comercializat Enovid (un amestec de noretinodrel şi mestranol), iar în 1962, Ortho a comercializat Ortho-Novum (un amestec de noretindronă şi mestranol) sub contract cu Syntex. Noretindrona a rămas cea mai utilizată

progestativ în contraceptivele orale, dar au fost dezvoltaţi câţiva alţi agenţi utili.

CLASE TERAPEUTICE ŞI MECANISMO DE ACŢIUNE

Contraceptivele hormonale moderne se încadrează în mai multe categorii majore (Tabelul 25.3), fiecare având propriul mecanism de acţiune contraceptivă. Compuşii individuali sunt discutaţi cu estrogenii şi progestativele în secţiunea anterioară.

Tablete combinate: mecanism de acţiune. Deşi a fost recunoscut la începutul anilor 1940 că fie estrogenii, fie progestativele puteau inhiba ovulaţia, s-a constatat ulterior că combinaţiile erau extrem de eficiente. Unele probleme, cum ar fi

TABELUL 25.3 Comparaţia regimurilor contraceptive cu steroizi

Combinaţie - Monofazic

Produsele sunt disponibile în dozatoare şi rezerve de 21 sau 28 de zile. Dozatoarele de 28 de zile conţin mai multe tablete inerte (sau care conţin Fe21) de o culoare diferită, luate zilnic după cele 21 de zile de tablete active. Sunt prezentate dozele de comprimate active.

Marca Progestin Estrogen

2. Combinaţie—Bifazic

Produsele sunt disponibile în dozatoare şi rezerve de 21 sau 28 de zile. Se iau în acelaşi program de 21 de zile plus 7 zile fără comprimate (sau inerte) ca şi cele monofazice de mai sus, cu excepţia Mircette. Sunt prezentate dozele de comprimate active.

3. Combinaţie-trifazic

Produsele sunt disponibile în dozatoare şi rezerve de 21 sau 28 de zile. Se iau în acelaşi program de 21 de zile plus 7 zile fără comprimate (sau inerte) ca şi cele monofazice. Sunt prezentate dozele de comprimate active.

4. Numai progestativ

5. Contraceptive hormonale de depozit injectabile

6. Plasture contraceptiv transdermic

7. Implanturi cu eliberare de hormoni, DIU şi inele vaginale

(tabelul continuă la pagina 844)

TABEL 25.3 Comparaţia regimurilor contraceptive cu steroizi (continuare)

8. Contraceptive de urgenţă

sângerările de revoluţie (la mijlocul ciclului) au fost, de asemenea, reduse prin utilizarea unei combinaţii de progestativ şi estrogen.

Acum se crede că comprimatele combinate suprimă producţia de LH, FSH sau ambele printr-un proces de inhibare a feedback-ului (vezi Fig. 25.9). Fără FSH sau LH, ovulaţia este împiedicată. Procesul este similar cu inhibarea naturală a ovulaţiei în timpul sarcinii, cauzată de eliberarea de estrogeni şi progesteron din placentă şi ovare. Un efect suplimentar vine de la progestativ, ceea ce face ca mucusul cervical să devină foarte gros, oferind o barieră pentru trecerea spermatozoizilor prin colul uterin. Deoarece sarcina este imposibilă fără ovulaţie, efectele contraceptive ale mucusului cervical gros sau ale modificărilor în mucoasa uterului (pentru a scădea probabilitatea de implantare a unui ovul fertilizat) ar părea a fi destul de secundare. Cu toate acestea, ovulaţia ocazională poate apărea şi astfel modificările mucusului cervical şi ale endometrului pot servi de fapt la o funcţie contraceptivă importantă (mai ales, poate, atunci când pacienta uită să ia unul dintre comprimate). În timpul tratamentului medicamentos combinat, mucoasa endometrului se dezvoltă suficient pentru ca sângerarea de întrerupere să apară la aproximativ 4 sau 5 zile după administrarea ultimului comprimat activ din serie (vezi Tabelul 25.3).

Combinații monofazice (fixe).

Combinațiile monofazice ale unui progestativ și estrogen conțin aceeași cantitate de medicament în fiecare comprimat activ (vezi Tabelul 25.3). După cum se discută mai târziu în acest capitol, tendința de prescriere a fost către doze mai mici de estrogen. Cu toate acestea, pe măsură ce nivelurile de estrogen sunt reduse, sângerarea (sau spotting) devine un efect secundar enervant pentru unii pacienți la începutul și la mijlocul ciclului. Spotting după mijlocul ciclului sau amenoree pare să fie legat de prea puțin progestativ în raport cu estrogenul. Combinațiile bifazice și trifazice au fost dezvoltate pentru a rezolva aceste probleme de sângerare la unii pacienți.

Combinații bifazice și trifazice (variabile) În ciclul menstrual natural, concentrațiile plasmatice de progesteron atinge vârful la sfârșitul ciclului. Se crede că raportul mai mare estrogen/progesteron la începutul ciclului ajută la dezvoltarea endometrului. Concentrația mai mare de progesteron contribuie ulterior la proliferarea endometrului și la un volum „normal" rezultat al fluxului menstrual. Combinațiile bifazice și trifazice încearcă să imite această variație a nivelurilor de estrogen/progestin și, prin urmare, să reducă incidența spotting-ului asociată cu combinațiile monofazice cu doze mici. Cu o selecție adecvată a pacienților, obiectivul a fost atins; dar la alți pacienți, incidența spotting-ului nu a scăzut apreciabil.

Terapie contraceptivă orală extinsă

Mai multe produse contraceptive orale care oferă femeilor opțiunea de a reduce numărul de cicluri menstruale sunt acum disponibile. Trei dintre acestea folosesc un ciclu de 91 de zile, spre deosebire de ciclurile actuale de 28 de zile utilizate de obicei pentru contraceptivele orale. Diferența cheie cu această abordare este că numărul de cicluri menstruale pe parcursul anului ar fi redus de la 12 la 4. Produsele monofazice, Seasonale și Quasense, au levonorgestrel (0,15 mg) și etinilestradiol (30 pg) ca progestativ și, respectiv, estrogen. Regimul de dozare are 84 de zile de hormoni, urmate de o săptămână de tablete inerte. Seasonique este un contraceptiv bifazic care utilizează același progestativ și estrogen, dar cu 7 zile de 10-^g comprimate de etinilestradiol, în loc de tablete inerte. Cea mai recentă adăugare la terapia contraceptivă orală extinsă este Lybrel, un produs în doză mică care este dozat continuu, eliminând complet perioadele lunare. Lybrel utilizează 90-^g levonorgestrol și 20-^g etinilestradiol în fiecare comprimat. Deși perioadele menstruale regulate vor fi eliminate, multe femei din studiile clinice au prezentat sângerări neprogramate.

CAT DE SIGUR?

Siguranța pilulei a fost investigată pe larg din cauza utilizării pe scară largă a acestor medicamente la femeile tinere sănătoase. În general, contraceptivele orale au un profil de siguranță excelent la femeile sănătoase, nefumătoare, aflate la vârsta fertilă.100 Studiile timpurii, bazate în mare parte pe produsele anterioare care conțineau doze mari de

estrogen, au arătat o incidență alarmantă a bolii tromboembolice (cheaguri de sânge). Studii mai recente au arătat un risc foarte redus de afecțiuni cardiovasculare

efecte cu doze mai mici de estrogen. O altă îngrijorare a fost o asociere între estrogeni și riscul crescut de cancer. Reanalizarea recentă a datelor clinice susține un risc ușor crescut de cancer de sân la femeile care iau contraceptive orale, dar riscul scade în 10 ani de la întreruperea utilizării.101 Această creștere mică a incidenței cancerului de sân nu este afectată în mare măsură de durata utilizării, doză, vârsta la prima utilizare sau componenta progestativă. În plus, utilizarea contraceptivelor orale a arătat un risc scăzut de cancer endometrial și ovarian.101

Rezultatele generale ale acestor studii au fost că (a) produsele contraceptive secvențiale cu dozele lor mari de estrogen au fost eliminate de pe piețele americane; (b) majoritatea contraceptivelor combinate comercializate acum conțin mai puțin de 50 ^g de estrogen per doză (vezi Tabelul 25.3); (c) sunt disponibile produse numai cu progestativ sau minipilule (a se vedea tabelul 25.3); și (d) au fost identificate câteva grupuri de femei care cu siguranță nu ar trebui să ia contraceptive orale (de exemplu, femei cu antecedente de boală tromboembolice sau alte boli cardiovasculare, femei fumătoare înrăiți de peste 35 de ani și femei cu antecedente de cancer de sân în familia lor apropiată). Incidența reală a morții cardiovasculare „induse de pilule" pentru femeile tinere nefumătoare este destul de mică și nu există o legătură larg răspândită între utilizarea contraceptivelor orale și cancer. Fumatul de țigară crește riscul de tulburări tromboembolice asociate cu utilizarea contraceptivelor orale, astfel încât femeile trebuie sfătuite să se abțină de la fumat în timpul utilizării contraceptivelor orale.

Numai progestin (minipilulă). Componenta estrogenică a contraceptivelor orale secvențiale și combinate a fost legată de unele efecte secundare, tromboembolismul fiind o preocupare. O soluție la această problemă a fost dezvoltarea de noi produse cu conținut scăzut de estrogen. Minipilula nu conține deloc estrogen.

Deși se știe că dozele mai mari de progesteron suprimă ovulația, dozele de minipilule de progesteron nu sunt suficiente pentru a suprima ovulația la toate femeile. Unele studii au indicat că vâscozitatea crescută a mucusului cervical (sau a barierei de spermă) ar putea explica o mare parte din efectul contraceptiv. S-a constatat, de asemenea, că doze mici de progestativ cresc viteza de transport a ovulelor și perturbă implantarea. Există o mare probabilitate ca majoritatea, sau toți, acești factori să contribuie la efectul contraceptiv general al minipilulei. Incidența sarcinii cu minipilula este puțin mai mare decât în cazul produselor combinate, deși încă foarte scăzută atunci când minipilula este utilizată conform instrucțiunilor.

Depo-Provera. Injecția IM de MPA (Depo-Provera) asigură contracepție timp de 3 luni după o singură doză IM de 150 mg. Majoritatea femeilor suferă de sângerări neregulate sau de pete și adesea au o creștere mică în greutate. Fertilitatea revine pentru majoritatea femeilor în primele 12 luni după întreruperea tratamentului cu Depo-Provera. Contracepția continuă de obicei timp de câteva săptămâni după

termenul de 3 luni, oferind pacienților o perioadă scurtă de grație dacă doza IM ulterioară este întârziată. Un produs similar este Depo-SubQ Provera 104. Aceasta este o formulare concepută pentru injectare subcutanată și utilizează 104 mg de MPA pentru aceeași perioadă de 3 luni de eficacitate.

Contraceptive transdermice. Este disponibil un plasture contraceptiv transdermic, Ortho-Evra. Produsul conține norelgestromin și etinilestradiol. Se aplică un plasture o dată pe săptămână timp de 3 săptămâni, urmată de o săptămână fără plasture. Rata de sarcină pentru acest produs este de 1 la 100, o rată similară cu cea observată adesea cu contraceptivele orale. Rapoartele privind riscul crescut de cheaguri de sânge în raport cu utilizarea pilulei au apărut la câțiva ani după introducerea Ortho-Evra, ceea ce a determinat FDA să întărească avertismentul asociat cu utilizarea acestui produs.

DIU cu progesteron. Dozele mici de progestativ ale minipilulei par să aibă un efect direct asupra uterului și tractului reproducător asociat. Prin urmare, ar părea posibil să scadă și mai mult doza de progestativ dacă medicamentul a fost eliberat chiar în tractul reproducător.

DIU Progestasert (Progesteron Intrauterine Contraceptive System, USP) are 38 mg de progesteron microcristalin dispersat în ulei de silicon. Dispersia este conținută într-un polimer flexibil în forma aproximativă a unui T. Polimerul acționează ca o membrană pentru a permite a 65 pg de progesteron să fie eliberat lent în uter în fiecare zi timp de 1 an. DIU care conține progesteron a avut unele dintre problemele terapeutice ale altor DIU, inclusiv o rată relativ scăzută de continuare a pacientului, unele avorturi septice și unele perforații ale uterului și colului uterin.

Sistemul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (LRIS). Deoarece sistemul Progestasert a furnizat dovezi că un dispozitiv intrauterin cu eliberare de progesteron este un contraceptiv eficient, a fost dezvoltat un alt sistem intrauterin cu utilizarea unui alt progestativ. Mirena este un cadru din plastic în formă de T, cu tulpina „T" care conține 52 mg de levonorgestrel. Levonorgestrelul este eliberat lent, la o doză mai mică decât într-o pastilă (aproximativ o șapte doză), direct pe mucoasa uterului. Această eliberare și absorbție locală a hormonului ajută la reducerea efectelor secundare sistemice de tip progesteron. Eficacitatea contraceptivă a acestui dispozitiv durează până la 5 ani.

Mirena acționează ca un contraceptiv în două moduri: îngroașă mucusul la nivelul colului uterin, împiedicând trecerea spermatozoizilor și, de asemenea, subțiază mucoasa uterului, împiedicând implantarea. La unele femei, previne și ovulația. O caracteristică suplimentară a LRIS este că perioadele menstruale sunt de obicei mai ușoare decât de obicei. LRIS poate fi util pentru a atenua dificultățile asociate cu menstruațiile abundente, chiar și la pacienții care nu au nevoie de contracepție.

Există o mică șansă ca dispozitivul să se disloce în primele luni de utilizare. Deși LRIS eliberează o cantitate redusă de progesteron, crește ușor nivelul de progesteron în sânge. Această creștere a progesteronului poate provoca reacții adverse, inclusiv dureri de cap, retenție de apă, sensibilitate a sânilor sau acnee, deși acestea sunt de obicei ușoare. Problemele de sângerare sunt cel mai frecvent efect secundar, dar acest efect încetează de obicei după 3 până la 6 luni de utilizare.

Inel intrauterin. O altă opțiune contraceptivă este un inel polimeric flexibil, de aproximativ 2,1 inci în diametru, care conține etonogestrel și etinilestradiol (NuvaRing). Inelul este introdus în vagin chiar de femeie și rămâne introdus timp de 3 săptămâni. Inelul uzat este îndepărtat timp de 1 săptămână pentru a permite perioada menstruală. Un nou inel este introdus la 1 săptămână după îndepărtarea inelului anterior. Inelul conține 11,7 mg etonogestrel și 2,7 mg etinilestradiol, cu o rată de eliberare de 0,12 mg etonogestrel pe zi și 0,015 mg etinilestradiol pe zi. Spre deosebire de diafragmă, plasarea dispozitivului contraceptiv inel vaginal nu este critică. Studiile clinice sugerează o rată a sarcinii de 1% până la 2% pentru femei

folosind inelul așa cum este indicat. Ca și alte anticoncepționale pe bază de hormoni, inelul nu trebuie utilizat de femeile care au boli cardiovasculare, cheaguri de sânge sau cancer de sân dependent de hormoni. De asemenea, femeile ar trebui să se abțină de la fumat în timp ce folosesc inelul.

IMPLANTUL CONTRACEPTIV

Norplant. Primul contraceptiv implantabil a fost Norplant, un set de șase capsule flexibile Silastic (copolimer dimetilsiloxan/metilvinilsiloxan) care conțin levonorgestrel. Capsulele implantate în partea centrală a brațului au oferit contracepție timp de până la 5 ani. Eficacitatea contraceptivă a fost foarte mare, dar procedurile de inserare și îndepărtare au necesitat o pregătire suplimentară a medicilor, o caracteristică care a redus dezirabilitatea acestui produs. Deși Norplant a fost extrem de eficient ca contraceptiv, diverse probleme legale, preocupări publice și probleme de producție au determinat producătorii să întrerupă producția de Norplant. Norplant II, un sistem implantabil cu două tije care a avut probleme reduse cu introducerea și îndepărtarea, a fost aprobat de FDA, dar nu a fost niciodată comercializat în Statele Unite. Acest sistem, totuși, este disponibil ca produs Jadelle în diferite alte țări.

Sistemul implantabil care a înlocuit Norplant în Statele Unite este Implanon, un sistem cu o singură tijă (40 X 2 mm) care eliberează mai degrabă etonogestrel (3-ketodesogestrel) decât levonorgestrel. Eficacitatea contraceptivei este de pana la 3 ani. Cu o singură tijă polimerică și un sistem de aplicare special conceput, dificultățile de inserare/scoatere cu Norplant ar trebui evitate.

CONTRACEPTIVELE POSTCOITALE

Au fost aprobate două produse special desemnate pentru contracepţia postcoitală sau de urgenţă. Planul B utilizează o abordare cu doze mari, numai cu progestativ, în timp ce Preven combină un progesteron şi un estrogen (Tabelul 25.3). Ambele trebuie luate în decurs de 72 de ore de la actul sexual neprotejat, urmate de o altă doză 12 ore mai târziu. Statutul planului B a fost schimbat în 2006 pentru a se elibera fără reţetă pentru femeile cu vârsta de 18 ani sau mai mult. Femeile mai mici de 18 ani trebuie să obţină o reţetă. Aceste tratamente sunt destinate utilizării numai în situaţii de urgenţă pe termen scurt.

Terapie combinată de substituţie hormonală cu estrogen/progestin

Similar cu contraceptivele orale combinate cu estrogen şi progestativ, produsele combinate estrogen/progestin sunt disponibile pentru utilizare în HRT la femei. Spre deosebire de contraceptivele orale, în care componenta de estrogen este aproape întotdeauna etinilestradiol, componenta de estrogen a produselor HRT este de obicei estrogeni sau estradiol conjugaţi. Componenta progestativă pentru HRT este adesea MPA sau acetatul de noretindronă. Tabelul 25.4 enumeră produsele combinate disponibile în prezent. Se utilizează atât comprimate orale, cât şi un plasture transdermic.

TRATAMENTUL SIMPTOMELOR VASOMOTORII ALE MENOPAUZEI ŞI VAGINITEI ATROFICE

Estrogenii au fost foarte utili în tratarea bufeurilor asociate menopauzei precoce, precum şi a vaginitei atrofice şi a altor simptome vaginale ale producţiei inadecvate de estrogen. Dovezile că au ca rezultat o stare de spirit îmbunătăţită şi o funcţie cognitivă îmbunătăţită la femeile aflate în postmenopauză este totuşi mai puţin clară şi sunt necesare mai multe studii pentru a rezolva afirmaţiile concurente în aceste domenii.

PREVENIREA ŞI TRATAMENTUL OSTEOPOROZEI104-106

Osteoporoza este o problemă enormă de sănătate publică, responsabilă pentru aproximativ 1,5 milioane de fracturi în Statele Unite în fiecare an. Din cauza prevalenţei osteoporozei, în special la femeile în vârstă, prevenirea şi tratamentul acestei afecţiuni au primit multă atenţie. Înainte de menopauză, o dietă bună şi exerciţiile fizice sunt esenţiale pentru femeile tinere, pentru a scădea riscul de osteoporoză mai târziu în viaţă. După menopauză, estrogenii suplimentari pot avea un efect pozitiv în raport cu osteoporoza. Estrogenii acţionează în principal prin scăderea resorbţiei osoase, astfel încât estrogenii sunt mai buni la prevenirea pierderii osoase decât la restabilirea masei osoase. Estrogenii administraţi după menopauză (adesea cu un supliment de progestativ) s-a dovedit fără echivoc că scad foarte mult incidenţa şi severitatea osteoporozei, mai ales atunci când sunt combinaţi cu o alimentaţie bună şi exerciţii fizice. Utilizarea pe termen lung a estrogenilor plus un progestativ pentru prevenirea osteoporozei, totuşi, ar trebui evaluată cu atenţie în lumina studiilor WHI care examinează HRT pentru scăderea riscului de boli de inimă (vezi pagina următoare). De asemenea, ar trebui luate în considerare alternativele la estrogeni pentru prevenirea osteoporozei, cum ar fi raloxifen şi bifosfonaţi.

TERAPIA DE ÎNLOCUIRE A HORMONULUI, BOLILE DE INIMĂ ŞI CANCERUL – PROCEDE INIŢIATIVE DE SĂNĂTATE A FEMEIILOR107,108

După ani de recomandări generale pentru utilizarea benefică a estrogenilor după menopauză pentru scăderea riscului de boli de inimă, rezultatele unui studiu pe termen lung cu estrogeni conjugați suplimentați cu un progestativ au indicat că riscurile acestei abordări depășesc beneficiile. Studiul WHI, care a înrolat peste 16.000 de femei în postmenopauză între 1993 și 1998, a fost încheiat la începutul anului 2002 din cauza unui nivel inacceptabil de ridicat al efectelor adverse în raport cu beneficiile obținute. În cazul utilizării pe termen lung (urmărire medie de 5,2 ani), a existat o ușoară creștere a incidenței bolilor coronariene, precum și o creștere a riscului de cancer de sân. Deși a existat o ușoară scădere a riscului de cancer colorectal și mai puține fracturi de șold, efectele asupra inimii și sânilor pledează împotriva utilizării estrogenilor plus un progestativ pentru prevenirea bolii coronariene la femeile aflate în postmenopauză. Un al doilea studiu WHI cu numai estrogen la femeile aflate în postmenopauză fără uter a fost oprit în 2004. În acest studiu, cu o medie de 7 ani de urmărire, nu a fost observat niciun efect asupra bolilor de inimă, dar a existat o creștere a riscului de accident vascular cerebral, precum și o scădere a fracturilor de șold. În ambele studii, a fost utilizat un singur regim de medicamente (0,625 mg de estrogeni ecvine conjugați singuri sau cu 2,5 mg de MPA), așa că trebuie avut grijă în extinderea acestor rezultate la alte regimuri și produse. La câțiva ani după ce studiile au fost oprite, profesia medicală încă analizează și dezbate rezultatele studiilor WHI.108,109 Este corect să spunem că există multe probleme importante de sănătate asociate cu HRT și fiecare pacient ar trebui să discute despre costurile și beneficiile HRT cu medicii și farmaciștii lor. Pe lângă studiile WHI care indică o creștere a riscului de cancer de sân, Studiul Million Women realizat în Regatul Unit a indicat un risc suplimentar de cancer ovarian pentru femeile care utilizează TSH, cu o creștere a riscului corelată cu durata utilizării.110

Oandrogeni111

Androgeni endogene

Testosteronul și produsul său de reducere mai puternic 5a-DHT sunt produse în cantități semnificativ mai mari la bărbați decât la femei, dar femelele produc, de asemenea, cantități mici din acești hormoni sexuali „masculin". Acești compuși endogeni au două activități importante: activitate androgenă (promovarea caracteristicilor sexuale masculine) și activitate anabolică (consolidarea mușchilor).

DHEA și androstendiona sunt denumite androgeni suprarenali, deși această nomenclatură este oarecum înșelătoare. DHEA și androstendiona sunt precursori biosintetici ai androgenilor, dar au doar afinitate scăzută pentru AR înșiși.112,113 Prin urmare, DHEA sau androstendiona pot avea acțiuni androgenice, dar numai după conversia in vivo la testosteron și DHT. DHEA și androstenediona sunt, totuși, și precursori ai estrogenilor, astfel încât pot apărea și acțiuni estrogenice.

Biosinteza

După cum se arată în Figura 25.5, testosteronul poate fi sintetizat prin pregnenolonă, DHEA şi androstenedionă. Aproximativ 7 mg/zi sunt sintetizate de bărbaţi tineri umani adulţi. Experimentele de etichetare au arătat, de asemenea, că poate fi biosintetizat din androst-5-ene-3^,17^-diol, un produs de reducere al DHEA.

Testosteronul este produs în principal de celulele interstiţiale ale testiculelor, sintetizate în mare parte din colesterolul produs în celulele Sertoli. DHT este, de asemenea, secretat de testicule, precum şi produs în alte ţesuturi. Ovarele şi cortexul suprarenal sintetizează androstenedionă şi DHEA, care pot fi transformate rapid în testosteron în multe ţesuturi. Nivelurile de testosteron din plasma bărbaţilor sunt de 5 până la 100 de ori mai mari decât cele din plasma femeilor.

Testosteronul este produs în testicule ca răspuns la eliberarea de LH de către hipofiza anterioară, aşa cum se arată în Figura 25.10. Testosteronul şi DHT inhibă producţia de LH şi FSH printr-un proces de inhibare prin feedback. Acest lucru este destul de similar cu inhibarea feedback-ului de către estrogeni şi progestative în producţia de FSH şi LH.

Metabolismul androgenilor

Testosteronul este transformat rapid în 5a-DHT în multe ţesuturi prin acţiunea 5a-reductazei. În funcţie de ţesut, aceasta este fie pentru a activa testosteronul la androgenul mai puternic, DHT (de exemplu, în prostată), fie un pas în inactivarea metabolică a acestui androgen. Calea principală pentru inactivarea metabolică a testosteronului şi a DHT este oxidarea la 17-ună. Grupul 3-un este, de asemenea, redus la 3a- (major) şi 3^-oli (minori). Metaboliţii sunt prezentaţi în Figura 25.21. Androsteronul este principalul metabolit urinar şi a fost primul steroid „androgen" izolat. Aceşti metaboliţi sunt excretaţi în principal sub formă de glucuronide corespunzătoare. Au fost detectaţi şi alţi metaboliţi minori.111

Activităţile biologice ale androgenilor114

Testosteronul şi DHT provoacă efecte masculinizante pronunţate, chiar şi la fătul de sex masculin. Ele induc dezvoltarea prostatei, penisului şi a ţesuturilor sexuale aferente. La pubertate, secreţia de testosteron de către testicule creşte foarte mult, ceea ce duce la creşterea părului facial şi corporal, adâncirea vocii, creşterea activităţii anabolice proteice şi a masei musculare, creşterea rapidă a oaselor lungi şi pierderea unor grăsimi subcutanate. Începe spermatogeneza, iar prostata şi veziculele seminale cresc în activitate. Organele sexuale cresc în dimensiune. Pielea devine mai groasă, iar glandele sebacee cresc în număr, ducând la acnee la mulţi tineri. Androgenii joacă, de asemenea, roluri importante în psihologia şi comportamentul masculin. La femei, testosteronul joacă un rol în libido, starea de spirit, masa musculară şi puterea, precum şi densitatea osoasă.115,116.

Clase structurale: steroizi androgeni anabolizanţi

Androgenii, cunoscuţi şi ca steroizi androgeni anabolizanţi (AAS), includ toţi agenţii terapeutici ale căror acţiuni principale sunt mediate de AR. Includerea atât a anabolicului, cât şi a androgenului în referirea la aceşti compuşi reflectă faptul că în prezent nu sunt

disponibile produse în care proprietăţile anabolice ale androgenilor să poată fi separate de proprietăţile androgenice. AAS utilizate în mod obişnuit sunt prezentate în Figura 25.22. Au fost publicate mai multe recenzii recente despre AAS.111,117

Figura 25.21 • Metabolismul testosteronului şi 5«-DHT (se formează şi conjugaţii metaboliţilor). (HSD, hidroxisteroid dehidrogenază.)

ANALOGI SEMISINTETICI

Deoarece oxidarea bacteriană şi hepatică a 17jB-hidroxil la 17-onă este o componentă cheie a inactivării metabolice, s-au adăugat grupări 17^-alchil pentru a preveni oxidarea alcoolului. Chiar dacă 17a-metiltestosteronul este doar aproximativ jumătate mai activ decât testosteronul, poate fi administrat pe cale orală, deoarece timpul său de înjumătăţire este mai lung decât cel al testosteronului. 17a-etil-testosteronul are o activitate mult redusă, aşa cum se arată în Tabelul 25.5.98 După cum sa menţionat anterior, adăugarea unei grupări a-alchinil oferă mai multă acţiune progestogenă decât androgenă.

TABELUL 25.5 Activităţile androgenice ale unor androgeni

pg

Echivalent cu o unitate internaţională compusă

Datele sunt de la Djerassi, C., Miramontes, L., Rosenkranz, G. şi colab.: Steroizi. LIV. Sinteza 19-Nor-17«-etiniltestosteronului şi 19-Nor-17«-metiltestosteronului. J. Am. Chim. Soc. 76:4092-4094, 1954.

acţiune, deşi unele activităţi la AR sunt păstrate. Un dezavantaj al 17a-metil testosteronului este hepatotoxicitatea. Pot să apară tulburări hepatice, icter (ocazional) şi deces (în cazuri rare), în special în dozele mari utilizate adesea de sportivi (vezi secţiunea următoare).

Tabelul 25.5 ilustrează unele efecte structura-activitate ale androgenilor, cum ar fi activitatea mult scăzută a izomerului 17a-ol al testosteronului (epitestosteron). O grupare carbonil la C3 şi un 17jB-OH pe o coloană vertebrală de steroizi sunt caracteristici structurale cheie necesare pentru o afinitate ridicată la AR. Au fost sintetizate şi studiate sute de AAS diferite. Scopul multor programe sintetice a fost de a face un compus care poseda proprietăţile anabolice ale testosteronului, dar nu avea acţiunile sale androgenice. Deşi au fost preparaţi numeroşi compuşi care au prezentat raporturi anabolice/androgenice îmbunătăţite in vitro, niciun compus nu a avut complet lipsă de acţiune androgenă.117 De asemenea, raporturile ridicate anabolic/androgeni nu par să fie menţinute atunci când aceste medicamente au fost utilizate la oameni. În ciuda incapacităţii de a prepara un steroid strict anabolic, au fost observate mai multe tendinţe în relaţiile structură-activitate pentru sutele de AAS care au fost pregătite.111 Îndepărtarea metilului C19, reducerea 5a şi înlocuirea C2 cu un oxigen sunt toate modificări structurale care tind să crească activitatea anabolică. Deşi majoritatea androgenilor au un carbonil la C3, stanozolol (Fig. 25.22) reprezintă un steroid „anabolic" căruia îi lipseşte carbonilul C3, dar este totuşi activ. Ca şi în cazul altor compuşi care au fost discutaţi, grupările OH din testosteron sunt adesea convertite în esterii corespunzători pentru a prelungi activitatea sau pentru a oferi o anumită protecţie împotriva oxidarii.

Utilizări terapeutice ale steroizilor androgeni anabolizanţi

Utilizarea principală a AAS este în terapia de substituţie cu androgeni la bărbaţi, fie la maturitate, fie în adolescenţă. Cauza

Deficitul de testosteron poate fi fie hipogonadism, fie hipopituitarism.

Utilizarea AAS pentru activitatea lor anabolică sau pentru alte utilizări decât înlocuirea androgenilor a fost limitată din cauza acţiunilor lor de masculinizare. Acest lucru a limitat foarte mult utilizarea lor la femei şi copii. Deşi activitatea anabolică este adesea necesară clinic, în special la pacienţii cu SIDA, niciunul dintre produsele disponibile în prezent nu este lipsit de efecte secundare androgenice semnificative.

Efectele secundare masculinizante (androgenice) la femei includ hirsutism, acnee, adâncirea vocii, mărirea clitorisului şi deprimarea ciclului menstrual. Mai mult, AAS modifică, în general, nivelul lipidelor serice şi creşte probabilitatea de ateroscleroză, în mod caracteristic o boală a bărbaţilor şi a femeilor aflate în postmenopauză.

Efectele de masculinizare ale AAS exclud utilizarea lor în majoritatea circumstanţelor la femei. Tratamentul secundar al carcinomului de sân avansat sau metastatic la pacienţii selectaţi este, în general, considerat a fi singura indicaţie pentru terapia androgenică în doze mari, pe termen lung, la femei. În doze mai mici, terapia de substituţie cu androgeni este mai des luată în considerare pentru utilizarea la femeile aflate la menopauză şi în postmenopauză pentru efectele pozitive asupra libidoului, dispoziţiei, simptomelor vasomotorii şi masei musculare, toate zonele afectate negativ de scăderea nivelului de testosteron la femeile în vârstă.118

Androgenii sunt, de asemenea, utilizaţi pentru a calma durerile osoase asociate cu osteoporoza şi pentru a trata anumite anemii, deşi această utilizare a scăzut foarte mult din cauza disponibilităţii eritropoietinei. În toate cazurile, utilizarea acestor agenţi necesită prudenţă.

Androgeni şi sport

Utilizarea androgenilor pentru efectele lor anabolice (de unde şi termenul de steroizi anabolizanţi) de către sportivi a început la sfârşitul anilor 1940 şi, uneori, a fost larg răspândită.119 Înainte de cerinţele de testare a urinei, s-a estimat că până la 80% dintre halterofilii competiţionali şi aproximativ 75% dintre jucătorii profesionişti de fotbal, împreună cu diverse alte droguri, foloseau aceste medicamente. În ciuda conştientizării tot mai mari a pericolelor consumului de steroizi anabolizanţi în ultimii 20 de ani, abuzul de steroizi este încă o problemă în multe sporturi de competiţie. Scandalul recent al Bay Area Laboratory Co-Operative (BALCO) care a implicat sportivi profesionişti din baseball, fotbal şi pistă, precum şi problemele continue cu steroizi observate în ciclism ilustrează prea bine acest fenomen.

Unele dintre riscurile specifice asociate cu utilizarea/abuzul de AAS sunt120:

La ambele sexe

Risc crescut de boală coronariană, accident vascular cerebral sau obstrucţie a vaselor de sânge

Agresivitate crescută şi comportament antisocial (cunoscut sub numele de „furie cu steroizi”)

Tumori hepatice, pelioză hepatică (chisturi pline de sânge) şi icter (numai pentru androgenii 17a-alchilaţi)

La bărbaţi

Atrofie testiculară cu sterilitate consecutivă sau scăderea numărului de spermatozoizi şi motilitate şi morfologie anormale

Impotenţă

Prostata mărită

Mărirea sânilor (pentru androgeni care pot fi transformaţi în estrogeni)

La femei

Mărirea clitorisului

Creşterea părului facial şi corporal

Chelie

Voce adâncită

Diminuarea sanilor

Din cauza acestor riscuri, Comitetul Olimpic Internaţional, numeroase organizaţii sportive profesionale şi Asociaţia Naţională de Atletism Colegial (NCAA) au interzis toate medicamentele anabolice. Testarea sportivilor de elită pentru medicamente care îmbunătăţesc performanţa de toate tipurile, aşa cum sa menţionat anterior, este acum obişnuită.

Deşi mulţi steroizi anabolizanţi au fost sintetizaţi şi utilizaţi/abuzaţi de sportivi, cel mai probabil toţi androgenii au fost folosiţi de sportivi în încercarea de a îmbunătăţi forţa şi de a creşte masa musculară. În primii ani, steroizii 17a-alchilaţi cu rapoarte mari anabolic/androgeni in vitro au fost utilizaţi cu credinţa că proprietăţile anabolice ale acestor medicamente erau mai mari decât cele ale altor androgeni precum testosteronul. Cu toate acestea, odată cu interzicerea utilizării steroizilor în majoritatea sporturilor şi cu prevalenţa testării medicamentelor, steroizii 17-alchilaţi au căzut din favoarea din cauza uşurinţei detectării acestor compuşi prin spectrometrie de masă. Acest lucru a condus la o utilizare mai mare a testosteronului şi a esterilor săi, precum şi a precursorilor androgenilor androstendionă („andro"), androstendiol, androstanediol şi DHEA. Credinţa este că, deoarece aceşti steroizi apar toţi în mod natural, detectarea lor va fi mult mai dificilă. Deşi este adevărat că testele pentru steroizii endogeni trebuie acum să discrimineze abaterile de la rapoartele normale, este posibil să se detecteze abuzul acestor compuşi. Testosteronul farmaceutic, de exemplu, poate fi detectat printr-un test de urină care examinează raportul dintre glucuronida de testosteron şi glucuronomul epitestosteron şi prin determinarea raportului izotopului de carbon care poate distinge între testosteronul sintetic şi cel natural. Tetrahidrogestrinona (THG) (vezi Figura 25.22) este un steroid de proiectare asociat cu scandalul BALCO. THG este un derivat al progestativului, gestrinona, care era necunoscut înainte de 2003.122 În 2004, THG şi precursorii de testosteron (cu excepţia DHEA) au fost reclasificaţi ca substanţe controlate din Lista III.

Multe studii au încercat să determine dacă luarea de steroizi anabolizanţi îmbunătăţeşte performanţa atletică.123,124 Unii nu au reuşit să folosească controale (sportivi care s-au antrenat într-o manieră identică, dar nu au luat steroizi anabolizanţi). Alţii nu au reuşit să folosească placebo în cel puţin un design de cercetare single-orb (nici grupurile tratate şi nici grupurile de control nu ştiau că iau). O problemă suplimentară cu multe dintre studii a fost că dozele terapeutice tipice au fost testate pentru proprietăţile lor anabolice în medii clinice, în timp ce sportivii folosesc de obicei doze mult mai mari.117 Deşi s-au observat îmbunătăţiri pe termen scurt ale forţei şi creşteri ale masei musculare, multe efecte secundare negative pot fi de aşteptat cu utilizarea pe termen lung a steroizilor. Prin urmare, ar fi corect să spunem că beneficiul steroizilor anabolizanţi asupra performanţei atletice este incert. Riscurile utilizării acestor medicamente par să depăşească beneficiile lor.

Produse cu steroizi anabolizanti androgeni

Utilizările terapeutice ale androgenilor sunt discutate anterior. Produsele 17^-esteri şi 17a-alchil sunt disponibile pentru o gamă completă de utilizări terapeutice. Aceste medicamente sunt contraindicate bărbaţilor cu cancer de prostată; la bărbaţi sau femei cu boală de inimă, rinichi sau ficat; si in sarcina. Diabeticii care utilizează androgeni trebuie monitorizaţi cu atenţie. Androgenii potenţează acţiunea anticoagulantelor orale, provocând sângerare la unii pacienţi şi pot interfera, de asemenea, cu unele teste de laborator. Pacienţii de sex feminin pot dezvolta reacţii adverse de virilizare, iar medicii trebuie avertizaţi că unele dintre aceste efecte pot fi ireversibile (de exemplu, modificări ale vocii). Toţi agenţii anabolizanţi disponibili în prezent în comerţ (oximetolon, oxandrolon, decanoat de nandrolon) au activitate androgenică semnificativă; prin urmare, virilizarea este o problemă potenţială pentru toate pacientele. Mulţi dintre agenţii anabolizanţi sunt activi oral, aşa cum s-ar putea prezice notând o grupare 17a-alchil în mulţi dintre ei (vezi Fig. 25.22). Cei fără 17a-alchil (nandrolon decanoat) sunt activi numai intramuscular. Produşii 17a-alchil pot induce toxicitate hepatică la unii pacienţi.

Testosteron, USP. Testosteronul, 17^-hidroxiandrost-4-en-3-onă, este un androgen natural la bărbaţi. La femei, serveşte în principal ca precursor biosintetic al estradiolului, dar are şi alte efecte hormonale. Este metabolizat rapid la 17-uni relativ inactivi (vezi Fig. 25.21), prevenind totuşi o activitate orală semnificativă. Testosteronul este disponibil într-un sistem de livrare transdermică (plasture), o formulare de gel, un sistem bucal şi sub formă de pelete implantabile. Esterii 17^8- de testosteron sunt disponibili în preparatele de depozit IM cu acţiune lungă ilustrate în Figura 25.22, inclusiv următoarele:

Cipionat de testosteron, USP: Testosteron 17^8-

ciclopentilpropionat

Enantat de testosteron, USP: 17^-heptanoat de testosteron

Propionat de testosteron, USP: 17^-propionat de testosteron

În plus, un NDA pentru undecanoatul de testosteron (Nebido) a fost depus în 2007 pentru aprobare ca preparat cu acţiune prelungită pentru tratamentul hipogonadismului masculin. Este deja aprobat pentru această utilizare în Europa.

Metiltestosteron, USP. Metiltestosteronul, 1'7/1-hidroxi-17-metilandrost-4-en-3-onă, este doar aproximativ jumătate mai activ decât testosteronul (intramuscular), dar are marele avantaj de a fi activ pe cale orală.

Fluoximesteron, USP. Fluoximesteronul, 9«-fluoro-11j8,17j8-dihidroxi-17-metilandrost-4-en-3-onă, este un androgen foarte puternic, activ pe cale orală, de aproximativ 5 până la 10 ori mai puternic decât testosteronul. Poate fi folosit pentru toate indicaţiile discutate anterior, dar marea sa activitate androgenă l-a făcut util în primul rând pentru tratamentul bărbaţilor cu deficit de androgeni.

Oximetolonă, USP. Oximetolona, 17^-hidroxi-2- (hidroximetilen)-17-metilandrostan-3-onă, este aprobată pentru tratamentul diferitelor anemii.

Oxandrolon, USP. Oxandrolona, 17^-hidroxi-17-metil-2-oxaandrostan-3-onă, este aprobată pentru a ajuta la promovarea creșterii în greutate după pierderea în greutate după intervenții chirurgicale, infecții cronice sau traume severe și pentru a compensa catabolismul proteic asociat cu utilizarea pe termen lung a corticosteroizilor. Oxandrolonul este, de asemenea, utilizat pentru a calma durerile osoase care însoțesc osteoporoza. A fost utilizat pentru a trata hepatita alcoolică și sindromul de epuizare HIV.

Decanoat de nandrolon, USP. Decanoatul de nandrolon, 17jB-hidroxiestr-4-en-3-onă 17-decanoat, a fost utilizat în gestionarea anumitor anemii, dar disponibilitatea eritropoietinei a redus foarte mult această utilizare.

Danazol și endometrioză

Danazol, USP. Danazolul, 17a-pregna-2,4-dien-20-ino-[2,3-d]izoxazol-17-ol, este un androgen slab care, în ciuda grupării 17^-etinil, are o activitate estrogenică sau progestagenă mică. Danazolul a fost numit un steroid sintetic cu efecte biologice diverse.125 Danazolul se leagă de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG) și scade sinteza hepatică a acestui purtător de estradiol și testosteron. Testosteronul liber crește astfel. Danazolul inhibă producția de FSH și LH de către hipotalamus și hipofizar. Se leagă de PR, GR, AR și ER. Deși mecanismul exact de acțiune nu este clar, danazolul modifică țesutul endometrial astfel încât acesta devine inactiv și atrofic, ceea ce permite danazolului să fie un tratament eficient pentru endometrioză. Danazolul este, de asemenea, utilizat pentru a trata angioedemul ereditar și boala fibrochistică a sânilor.

Antiandrogeni

Diferiți compuși (Fig. 25.23) au fost studiați intens ca antagoniști AR sau antiandrogeni.126,127 Antiandrogenii sunt de uz terapeutic în tratarea stărilor de hiperandrogenism (de exemplu, hirsutism, acnee acută și chelie prematură) sau cancere de prostatică stimulate de androgeni (carcinomul de prostatică). Antiandrogenul ideal ar fi netoxic, foarte activ și lipsit de orice activitate hormonală. Au fost investigați atât antiandrogenii steroidieni, cât și nesteroidieni, dar numai antiandrogenii nesteroidieni au fost aprobați pentru utilizare în Statele Unite. Acetatul de ciproteronă, un antiandrogen steroidian, este utilizat în Europa. Antiandrogenii steroidieni au de obicei acțiuni asupra altor receptori de steroizi care limitează utilizarea lor. Antiandrogenii nesteroidieni, deși lipsiți de activitate hormonală, se leagă cu o afinitate mai mică de AR decât hormonii endogeni.

FLUTAMIDĂ, BICALUTAMIDĂ ȘI NILUTAMIDĂ

Trei antiandrogeni nesteroidieni sunt în uz clinic în Statele Unite – flutamidă, bicalutamidă şi nilutamidă (Fig. 25.23). Sunt utilizate în principal în tratamentul cancerului de prostată. Flutamida a fost primul dintre aceşti compuşi aprobaţi pentru utilizare de către FDA, dar toxicitatea hepatică şi dozarea de trei ori pe zi au oferit loc de îmbunătăţire. De asemenea, sa stabilit că un metabolit al flutamidei, hidroxiflutamida, a avut o acţiune antiandrogenă mai mare decât părintele. Bicalutamida, care are o potenţă mai mare decât flutamida, încorporează un OH în structura sa în aceeaşi poziţie relativă ca şi în hidroxiflutamidă. Bicalutamida se administrează o dată pe zi şi are o toxicitate mai mică decât flutamida şi nilutamida, ceea ce o face o alegere preferată la iniţierea terapiei.

Cancerul de prostată este puternic sensibil la androgeni, aşa că prin blocarea AR, cancerul poate fi inhibat sau încetinit. Studiile au arătat că aceste medicamente inhibă complet acţiunea testosteronului şi a altor androgeni prin legarea de AR. În studiile clinice, atunci când sunt administrate ca agent unic pentru cancerul de prostată, testosteronul seric şi estradiolul cresc. Dar atunci când sunt administrate în combinaţie cu un agonist GnRH, cum ar fi goserelina sau leuprolida, bicalutamida şi flutamida nu afectează supresia testosteronului, care este rezultatul GnRH. Agonistii GnRH scad foarte mult functia gonadala - echivalentul medical al castrarii la barbati. Astfel, combinaţia de GnRH cu bicalutamidă sau flutamidă blochează producţia de testosteron în testicule şi AR în prostată.

Produse antiandrogenice

Flutamidă, USP. Flutamida, 2-metil-V-[4-nitro-3-(trifluormetil)fenil]propanamida, se administrează de 3 ori pe zi (doză de 250 mg; doză zilnică totală de 750 mg). Un metabolit major al flutamidei, hidroxiflutamida, este un antagonist AR mai puternic decât compusul de bază. Acest metabolit, care este prezent la o concentraţie la starea de echilibru mult mai mare decât flutamidă, contribuie cu o cantitate semnificativă la acţiunea antiandrogenă a acestui medicament. Un factor limitativ în utilizarea flutamidei este hepatotoxicitatea la 1% până la 5% dintre pacienţi. Deşi hepatotoxicitatea este de obicei reversibilă după întreruperea tratamentului, au fost raportate cazuri rare de deces asociate cu insuficienţa hepatică a fi asociate cu terapia cu flutamidă. Diareea este, de asemenea, un efect secundar limitativ al terapiei cu flutamidă pentru unii pacienţi.

Bicalutamidă, USP. Bicalutamidă, N-4-ciano-3-(trifluormetil)fenil-3-[(4-fluorfenil)sulfonil]-2-hidroxi-

metil-propanamida (Casodex), este mai puternică decât flutamida şi are un timp de înjumătăţire mult mai lung (5,9 zile faţă de 6 ore pentru hidroxiflutamidă). Datorită timpului de înjumătăţire mai mare, bicalutamida este utilizată pentru tratamentul o dată pe zi (50 mg) al cancerului de prostată avansat. Bicalutamida este disponibilă ca amestec racemic, dar atât studiile pe animale, cât şi pe oameni cu AR arată că enantiomerul R are afinitate mai mare pentru AR decât enantiomerul S.128

Nilutamidă, USP. Nilutamidă, 5,5-dimetil-3-[4-nitro-

(trifluormetil)fenil]-2,4-imidazolidindiona, este utilizată în combinaţie cu castrarea chirurgicală pentru tratamentul cancerului de prostată metastatic. Nilutamida, care are un timp de înjumătăţire prin eliminare de aproximativ 40 de ore, poate fi utilizată şi în doză o dată pe zi, dar are efecte secundare care îi limitează utilizarea — tulburări de vedere, intoleranţă la alcool şi pneumonită alergică.

Inhibarea 5a-reductazei

5a-DHT este important pentru menţinerea funcţiei prostatei la bărbaţi. Formarea DHT este mediată de 5^-reductază, o enzimă care are două forme distincte, tip I şi tip II.129,130 Enzima de tip I este localizată în ficat şi în unele ţesuturi periferice şi este implicată în principal în metabolismul testosteronului şi a altor enone din inelul A. Enzima de tip II este localizată în glanda prostatică şi testicule şi este responsabilă de conversia testosteronului în DHT pentru acţiunea androgenă. Blocarea acestei enzime este o abordare pentru controlul acţiunii androgenilor. Revizuirea lui Harris şi Kozarich oferă un fundal excelent şi detaliază dezvoltarea finasteridei, primul inhibitor de 5^-reductază aprobat pentru utilizare în Statele Unite (Fig. 25.24).131

DHT joacă, de asemenea, un rol major în patogeneza hiperplaziei benigne de prostată (HBP). Finasterida, (5a,17jB)-N-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamida (Proscar, Propecia), este un inhibitor puternic, lent, cu legare strânsă a 5^-reductazei care funcţionează printr-un mecanism unic. Finasterida este activată de enzimă şi se leagă ireversibil de cofactorul NADP, producând un complex finasterid-NADP care este eliberat doar lent de la locul activ al enzimei, producând o inhibare esenţial ireversibilă a enzimei (Fig. 25.25).132 Turnover-ul de la finasterid-5a-reductază (complexul de finasterid-5a-reductază este foarte lent).

Finasterida este un inhibitor relativ selectiv al 5^-reductazei de tip II. Această enzimă este prezentă în niveluri ridicate în prostată şi la niveluri mai scăzute în alte ţesuturi. Datorită conexiunii puternice cu formarea DHT în prostată, s-a teoretizat că inhibarea specifică a acestei izoforme ar produce cel mai mare efect terapeutic. Alte studii sugerează, totuşi, că izoforma de tip I poate juca, de asemenea, un rol în progresia cancerului de prostată dependent de hormoni.133 Din acest motiv, au fost dezvoltaţi inhibitori duali de 5^-reductază. Dutasterid, (5a,17jB)-N-{2,5

Figura 25.24 • Inhibitori steroizi 5«-reductazei.

bis(trifluormetil)fenil}-3-oxo-4-azaandrost-1-en-17-carboxamidă (Avodart) un medicament mai nou pentru tratarea BPH, inhibă ambele izoforme ale enzimei (Fig. 25.24). Dutasterida poartă o amidă aromatică la C17, mai degrabă decât t-butil amida observată în finasterid. Ambele medicamente sunt eficiente în tratarea HPB, dar un studiu retrospectiv recent sugerează că ratele de retenţie urinară acută sunt mai scăzute în cazul dutasteridei.134 Nu

se ştie încă dacă această retenţie urinară redusă este rezultatul naturii de inhibare dual a dutasteridei. Dutasterida inhibă 5a-reductaza prin acelaşi mecanism ca şi finasterida şi are un timp de înjumătăţire terminal lung, care este de aproximativ 5 săptămâni la starea de echilibru. Pe lângă tratamentul HBP, dutasterida este investigată pentru capacitatea sa de a întârzia progresia cancerului de prostată.135

O a doua utilizare a finasteridei este în tratamentul cheliei masculine. Conversia testosteronului în DHT în anii înaintaţi duce la rărirea părului la bărbaţi. Inhibarea acestei conversii a fost concepută ca un posibil tratament pentru chelie. După ce s-a dovedit că finasterida este sigură şi eficientă în tratamentul HBP, a fost studiată o formulare cu doze mai mici pentru tratarea cheliei masculine. Testele au fost un succes, iar rezultatul a fost Propecia (1 mg/zi). Deşi finasterida inhibă de preferinţă enzima de tip II, se crede că este 5^-reductaza periferică de tip I care este vizată pentru tratamentul cheliei. Dutasterida este, de asemenea, investigată pentru utilizare ca tratament pentru chelie.

Un avertisment important pentru utilizarea atât a finasteridei, cât şi a dutasteridei este că femeile însărcinate nu trebuie să manipuleze sau să fie în niciun fel expuse la ingredientele active ale acestor medicamente. Expunerea la oricare dintre aceşti inhibitori de 5^-reductază poate cauza anomalii ale organelor genitale externe ale unui copil de sex masculin.

Extractul de Saw Palmetto (Serenoa repens) este un produs pe bază de plante utilizat pentru tratarea HPB şi s-a sugerat că efectele pot fi atribuite unui component al extractului cu inhibarea 5^-reductazei, dar au fost propuse şi alte mecanisme.136 Sunt necesare studii suplimentare şi identificarea unei componente specifice care inhibă 5^-reductaza.

Figura 25.25 • Comparaţia acţiunii 5«-reduc- tazei asupra testosteronului şi finasteridei. Această schemă este o simplificare excesivă a mecanismelor exacte, dar indică faptul că, atunci când finasterida este legată la locul activ al 5^-reductazei, NADPH este poziţionat mai aproape de C1 al finasteridei decât de C5 normal al testosteronului, ceea ce duce la o inhibare esenţial ireversibilă.

Direcţii viitoare: SARMs137'138

Modulatorii selectivi ai receptorilor de androgeni sau SARM sunt cele mai noi evoluţii dintre potenţialele medicamente androgenice. În paralel cu SERM-urile şi SPRM-urile, SARM-urile sunt molecule care au acţiuni diferenţiate la AR-uri în ţesuturi distincte. Compuşii de plumb care se dezvoltă cel mai mult sunt liganzii AR nesteroidieni care au proprietăţi anabolice în muşchi şi oase, cu acţiune doar parţială agonistă în prostată. Doi dintre aceşti compuşi de plumb, LGD2226 şi S4 (Fig. 25.26) sunt în studii de fază I/II, cu potenţial de a trata

pierderea musculară legată de vârstă şi osteoporoza, atât la bărbaţi, cât şi la femei. După cum se poate observa din Figura 25.26, S4 are asemănări structurale cu bicalutamida antiandrogenă.

0 HORMONI CORTEXULUI SUPRRENAL

Corticosteroizi endogene

Glandele suprarenale (care se află chiar deasupra rinichilor) secretă peste 50 de steroizi diferiţi, inclusiv precursori pentru alţi hormoni steroizi. Cei mai importanţi steroizi hormonali produşi de cortexul suprarenal sunt totuşi aldosteronul şi hidrocortizonul. Aldosteronul este MC primar la om (adică, provoacă o retenţie semnificativă de sare). Hidrocortizonul este GC primar la om (adică are efectele sale primare asupra metabolismului intermediar). GC-urile au

Figura 25.26 • SARM-uri.

devin foarte importante în medicina modernă, mai ales pentru efectele lor antiinflamatorii.

Aldosteronul şi, într-o măsură mai mică, alte MC menţin echilibrul electrolitic şi volumul sanguin constant. GC-urile au roluri cheie în controlul metabolismului carbohidraţilor, proteinelor şi lipidelor.

Biosinteza

După cum se arată în schema din Figura 25.27, aldosteronul şi hidrocortizonul sunt biosintetizaţi din pregnenolon printr-o serie de etape care implică hidroxilări la C17, C11 şi C21 care convertesc pregnenolonul în hidrocortizon. Deficienţele oricăreia dintre enzime determină hiperplazia suprarenală congenitală. Defectele de reglare a genelor, precum şi enzimele care catalizează hidroxilarea, au fost studiate intens.139-141 Investigatorii au legat defecte ale anumitor gene sau situsuri de legare a steroizilor de fiziopatologia pacienţilor cu boli metabolice corespunzătoare.141.

Aceste tulburări sunt de obicei cauzate de incapacitatea glandelor suprarenale de a efectua 11jB-, I7rv- sau 21-hidroxilări. Cea mai frecventă este lipsa activităţii 21-hidroxilazei, care va duce la scăderea producţiei de hidrocortizon şi o creştere compensatorie a producţiei de hormon adrenocorticotrop (ACTH). În plus, acumularea rezultată de 17^-hidroxiprogesteron va duce la o creştere a testosteronului. 21-hidroxilaza este importantă pentru sinteza atât a MC, cât şi a GC. Când activitatea hidroxilazei 11ft este scăzută, se vor produce cantităţi mari de 11-deoxicorticosteron. Deoarece 11-deoxicorticosteronul este un MC puternic, vor exista simptome de exces de MC, inclusiv hipertensiune arterială. Când activitatea 17a-hidroxilazei este scăzută, va exista o scădere a producţiei de testosteron şi estrogeni, precum şi de hidrocortizon.

Deşi detaliile nu sunt complet cunoscute, peptida de 39 de aminoacizi ACTH (corticotropina) produsă de hipofiza anterioară este necesară pentru conversia colesterolului în pregnenolon. ACTH acţionează la receptorul ACTH, un receptor cuplat cu proteina G care activează adenilil ciclaza, ceea ce duce la creşterea nivelurilor de adenozin monofosfat ciclic (cAMP). Activarea receptorilor ACTH are efecte pe termen scurt şi lung asupra steroidogenezei. Faza pe termen scurt implică o creştere a aportului de colesterol pentru utilizare de către citocromul P450scc în formarea pregnenolonului. Efectele pe termen lung sunt cauzate de o transcriere crescută a enzimelor steroidogene.142 Un rezultat general al acțiunii ACTH este creșterea sintezei și eliberării hidrocortizonului. Hidrocortizonul acționează apoi prin inhibarea feedback-ului pentru a suprima formarea de ACTH suplimentar (ACTH este discutat mai detaliat în capitolul 27).

Eliberarea aldosteronului MC primar depinde doar puțin de ACTH. Aldosteronul este o parte activă a ciclului angiotensină-renină-tensiune arterială care controlează volumul sanguin. O scădere a volumului sanguin stimulează rinichii să secrete enzima renină. Renina, la rândul său, transformă angiotensinogenul în angiotensină, care stimulează cortexul suprarenal să elibereze aldosteron. Aldosteronul determină apoi rinichii să rețină sodiu, iar volumul sanguin crește. Când volumul sanguin a crescut suficient, producția de renină scade, până când volumul sanguin scade din nou.

Metabolismul hidrocortizonului

Hidrocortizonul şi cortizonul sunt interconvertibili enzimatic şi astfel se găsesc metaboliţi atât cu funcţionalitatea 11-ceto cât şi cu funcţionalitatea 11ft-hidroxi. Majoritatea proceselor metabolice au loc în ficat, metaboliţii fiind excretaţi în principal prin urină. Deşi mulţi metaboliţi au fost izolaţi, căile primare de catabolism sunt

reducerea dublei legături C4,5 pentru a produce 5^-pregnane,

reducerea 3-onului pentru a da 3a-oli şi (c) reducerea 20-unului la 20a- şi 20^-oli corespunzători. Aceştia sunt aceiaşi paşi care sunt implicaţi în metabolismul progesteronului. Cei doi metaboliţi primari sunt tetrahidrocortizolul şi tetrahidrocortizonul şi conjugaţii acestora. Cortolii (20a şi 20^8), cortolonii (20a şi 20^8) şi 11^-hidroxi-etiocolanolona sunt unii dintre metaboliţii minori ai hidrocortizonului (Fig. 25.28).

Activităţile biologice ale mineralocorticoizilor şi glucocorticoizilor142

Steroizii corticosuprarenalii permit organismului să se adapteze la schimbările de mediu, la stres şi la modificările dietei. Aldosteronul şi, într-o măsură mai mică, alte MC menţin un echilibru electrolitic constant şi volumul sanguin, iar GC-urile au roluri cheie în controlul metabolismului carbohidraţilor, proteinelor şi lipidelor.

Aldosteronul creşte reabsorbţia sodiului în rinichi. O creştere a concentraţiei plasmatice de sodiu, la rândul său, va duce la creşterea volumului sanguin, deoarece volumul sanguin şi excreţia urinară de apă sunt direct legate de sodiul plasmatic.

O Oh

O.

H3C

OH

-OH

HO"

^-Cortolone

HO.

H3C

H

11 ^3-hidroxietiocolanolonă

Figura 25.28 • Metaboliţii cortizonului şi hidrocortizonului.

concentraţie. Simultan, aldosteronul creşte excreţia ionilor de potasiu. 11-Deoxicorticosteronul este, de asemenea, destul de activ ca MC. Acţiuni similare sunt prezentate cu hidrocortizon şi corticosteron, dar într-o măsură mult mai mică.

Aldosteronul controlează mişcarea ionilor de sodiu în majoritatea structurilor epiteliale implicate în transportul activ de sodiu. Deşi aldosteronul acţionează în primul rând asupra tubilor contorţi distali ai rinichilor, el acţionează şi asupra tubilor contorţi proximali şi a conductelor colectoare. Aldosteronul controlează transportul de sodiu în glandele sudoripare, intestinul subţire, glandele salivare şi colon. În toate aceste ţesuturi, aldosteronul îmbunătăţeşte fluxul interior al ionilor de sodiu şi promovează fluxul exterior al ionilor de potasiu.

GC-urile au multe acţiuni fiziologice şi farmacologice. Ele controlează sau influenţează metabolismul carbohidraţilor, proteinelor, lipidelor şi purinelor. De asemenea, afectează sistemul cardiovascular şi nervos şi muşchii scheletici. Acestea reglează expresia genelor hormonului de creştere. În plus, GC-urile au acţiuni antiinflamatorii şi imunosupresoare care apar prin mecanisme complexe.

GC stimulează sinteza de stocare a glicogenului prin inducerea sintezei glicogen sintazei şi stimulează gluconeogeneza în ficat. Au un efect catabolic asupra ţesutului muscular, stimulând formarea şi transaminarea aminoacizilor în precursori de glucoză în ficat. Acţiunile catabolice în sindromul Cushing sunt demonstrate prin pierderea ţesuturilor, osteoporoză şi reducerea masei musculare. Metabolismul şi sinteza lipidelor cresc

semnificativ în prezenţa GC, dar acţiunile par să depindă de obicei de prezenţa altor hormoni sau cofactori. Lipsa steroizilor din cortexul suprarenal provoacă, de asemenea, depresie, iritabilitate şi chiar psihoze, reflectând efecte semnificative asupra sistemului nervos central.

ANTIINFLAMATOR/IMUNOSUPPRESIV

ACŢIUNI DE GLUCOCORTICOIZI143-147

Complexele GR pot activa sau reprima genele cu care se asociază. Reprimarea în special poate avea un rol important în acţiunile antiinflamatorii GC. GC-urile inhibă transcrierea genelor care codifică citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală în procente de interferon-^ (TNF-a), interleukinele şi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite/monocite, toţi factorii implicaţi în sistemul imunitar şi în răspunsurile inflamatorii. si histamina. În plus, GC-urile inhibă expresia genei care codifică colagenaza, o enzimă importantă implicată în inflamaţie.

REZISTENTA LA GLUCOCORTICOIZI148-150

Câţiva pacienţi cu boli inflamatorii cronice, cum ar fi astmul, artrita reumatoidă şi lupusul dezvoltă rezistenţă la efectele antiinflamatorii ale GC. Mecanismul nu este pe deplin înţeles, dar pare a fi o scădere a capacităţii de legare sau de activare a complexelor GR şi a genelor ţintă sau „activatoare". Întreruperea translocării GR către nucleu a fost, de asemenea, implicată în rezistenţa la GC.151

Clase structurale: Mineralocorticoizi si Glucocorticoizi152

Hormonii cortexului suprarenal importanţi din punct de vedere medical şi MC şi GC sintetici sunt prezentate în Figura 25.29. Pentru că sarea re-

activitatea tensiunii este de obicei nedorită, medicamentele sunt clasificate după activităţile lor de reţinere a sării. După cum este ilustrat în Figura 25.29, hormonii cortexului suprarenal sunt clasificaţi în funcţie de activităţile lor biologice în trei grupe majore.

MINERALOCORTICOIZI

MC sunt steroizi din cortexul suprarenal şi analogi cu activitate mare de reţinere a sării. Sunt utilizate în principal pentru tratamentul bolii Addison sau insuficienţei suprarenale primare. Hormonul aldosteron care apare în mod natural are un 11^-OH şi un 18-CHO care formează în mod natural un hemiacetal (după cum este desenat în Fig. 25.27). Aldosteronul este prea scump pentru a fi produs comercial; prin urmare, alţi analogi semisintetici i-au luat locul pentru tratamentul bolii Addison. Adăugarea unei grupe 9^-fluor la hidrocortizon creşte foarte mult atât retenţia de sare, cât şi activitatea antiinflamatoare. Deoxicorticosteronul (11-deoxi), un intermediar în biosinteza aldosteronului, are o activitate MC mai mică decât aldosteronul (de 20 de ori), dar poate juca un rol dacă 11^-hidroxilaza este deficitară. Deoxicorticosteronul nu este disponibil pentru utilizări terapeutice.

Au fost aduse modificări extinse structurii hidrocortizonului de bază pentru a modifica proprietăţile GC. Au fost încercate modificări la toate locurile coloanei vertebrale de steroizi. În afară de adăugarea unei duble legături la C1-C2, cele mai benefice modificări sunt aduse inelelor B şi D ale scheletului de steroizi şi modificarea lanţului lateral C17.

Tabelul 25.6 rezumă efectele relative ale diverşilor substituenţi observaţi în produsele disponibile comercial asupra retenţiei de sare şi activităţii GC. Acţiunile de reţinere a sării sunt aproximativ aditive. De exemplu, creşterea 3+ a retenţiei de sare a unei grupări 9a-fluor poate fi eliminată prin scăderea 3- a unui 6a-metil.

GLUCOCORTICOIZI CU MODERAT-PÂNĂ-SCĂZUT

RETENȚIE DE SARE

GC-urile cu retenţie moderată până la scăzută de sare includ cortizonul, hidrocortizonul şi 1-enele lor prednisolon şi prednison. După cum se arată în Tabelul 25.7, un 11^-OH menţine o activitate antiinflamatoare topică bună, dar cei 11-au puţin sau deloc. 11fi-hidroxisteroid dehidrogenaza din piele oxidează un 11^-hidroxil la o 11-cetonă.153 Pentru activarea unui GC 11-one pentru acţiune locală, ar fi necesară reducerea la C11. 1-ena prednisolonului şi prednisonului creşte activitatea antiinflamatoare de aproximativ patru ori şi scade oarecum retenţia de sare. Această creştere a activităţii poate fi rezultatul unei modificări a formei inelului A.28 În mod specific, analogii mai activi decât hidrocortizonul par să aibă inelul A îndoit sub moleculă într-o măsură mult mai mare decât hidrocortizonul.

11j8-OH al hidrocortizonului este de o importanţă majoră în legarea de receptori. Cortizonul este redus in vivo pentru a produce hidrocortizon ca agent activ. Activitatea crescută a derivaţilor 9a-halo poate fi rezultatul efectului inductiv de atragere de electroni asupra 11-OH, făcându-l mai acid şi, prin urmare, mai capabil să formeze legături de hidrogen cu receptorul. Un substituent 9a-halo reduce, de asemenea, oxidarea 11^-OH la 11-ona inactivă.

GLUCOCORTICOIZI CU RETENȚIE DE SARE FOARTE MICĂ SAU NU

Cortizonul şi hidrocortizonul, şi chiar prednisonul şi prednisolonul, au o activitate de reţinere prea mare a sării în dozele necesare pentru anumite scopuri terapeutice. În ultimele decenii, au fost descoperiţi câţiva substituenţi care scad foarte mult retenţia de sare. Acestea includ 16a-hidroxi, 16a,17a-cetal, 6a-metil şi 16a- şi 16^-metil. S-a descoperit că alţi substituenţi cresc atât activităţile GC, cât şi MC: 9a-fluor, 9a-cloro şi 21-hidroxi.

Ca rezultat al marelui beneficiu economic de a avea pe piaţă un produs antiinflamator puternic, producătorii de produse farmaceutice au realizat numeroase combinaţii ale acestor diferiţi substituenţi. În aproape toate cazurile, un 16-

metil sau un 16-hidroxi modificat (pentru a elimina retenţia de sare) a fost combinat cu un alt substituent pentru a creşte activitatea GC sau antiinflamatoare. Numărul de permutări şi

combinaţii a dus la o gamă redundantă de analogi cu retenţie de sare foarte scăzută şi activitate antiinflamatoare ridicată.

Un obiectiv principal al acestor medicamente foarte antiinflamatoare a fost creşterea potenţei topice. După cum se arată în Tabelul 25.7, unele sunt de până la 100 de ori mai active topic decât hidrocortizonul. Potenţa relativă este după cum urmează:

Potenta foarte mare

Unguent dipropionat de betametazonă crescut, 0,05%

Propionat de clobetasol, 0,05%

Unguent cu diacetat de diflorazonă, 0,05%

Potenta mare

Amcinonidă, 0,1%

Unguent dipropionat de betametazonă, 0,05% Desoximetazonă, 0,25%

Cremă de diacetat de diflorazonă, 0,05%

Fluocinonidă, 0,05%

Halcinonidă, 0,1%

Propionat de halobetasol, 0,05%

Triamcinolon acetonid, 0,5%

Potenta medie

valerat de betametazonă, 0,1%

Pivalat de clocortolonă, 0,1% Desoximetazonă, 0,05% Fluocinolon acetonid, 0,025% Fluticazonă propionat, 0,005% Hidrocortizon butirat, 0,1% Hidrocortizon valerat, 0,2% Mometazonă furoat, 0,1% Preotonică abat, 0,1% Tricinonic abat, 0,1% 0,1% Potenta scazuta

Dipropionat de alclometazonă, 0,05%

Desonide, 0,05%

Fluocinolon acetonid, 0,01%

Cremă de triamcinolon acetonid, 0,1%

Cea mai mică potenţă

Hidrocortizon, 1,0%

Hidrocortizon, 2,5%

Deşi, aşa cum se arată în Tabelul 25.7, cortizonul şi prednisonul nu sunt active topic, majoritatea celorlalte GC sunt active. Unii compuşi, cum ar fi clobetasolul şi dipropionatul de betametazonă, au activitate topică izbitoare. Absorbţia cutanată este favorizată de solubilitatea crescută în lipide a medicamentului.

Absorbţia GC-urilor topice poate fi, de asemenea, afectată în mare măsură de gradul de deteriorare a pielii, de concentraţia GC, de baza de cremă sau unguent utilizată şi de factori similari. Prin urmare, nu trebuie să presupunem, dintr-un studiu din Tabelul 25.7, că, de exemplu, o cremă de prednisolon 0,25% este în mod necesar exact echivalentă ca potenţă antiinflamatoare cu 1% hidrocortizon. Cu toate acestea, tabelul poate servi drept ghid preliminar. În plus, anumiţi pacienţi pot părea că răspund mai bine la un GC antiinflamator topic decât la altul, indiferent de potenţele relative prezentate în Tabelul 25.7.

RISC DE ABSORBŢIE SISTEMICĂ

Corticosteroizii topici nu provoacă de obicei efecte semnificative de absorbţie atunci când sunt utilizaţi pe zone mici de piele intactă.

Hormonii steroizi şi compuşii înrudiţi terapeutic 859 Când aceşti compuşi sunt utilizaţi pe suprafeţe mari ale corpului, poate apărea însă absorbţia sistemică, mai ales dacă pielea este deteriorată sau dacă se folosesc pansamente ocluzive. Până la 20% până la 40% din hidrocortizonul administrat rectal poate fi, de asemenea, absorbit.

Utilizări terapeutice ale hormonilor cortexului suprarenal

Steroizii corticosuprarenaliali sunt utilizaţi în principal pentru efectele lor GC, inclusiv imunosupresie, activitate antiinflamatoare şi activitate antialergică. MC-urile sunt utilizate numai pentru tratamentul bolii Addison. Boala Addison este cauzată de insuficienţa corticosuprarenală cronică şi poate fi cauzată fie de insuficienţă suprarenală sau hipofizară anterioară. GC-urile sunt, de asemenea, utilizate în tratamentul hiperplaziei suprarenale congenitale.

Simptomele bolii Addison ilustrează marea importanţă a steroizilor adrenocorticali în organism şi, mai ales, importanţa aldosteronului. Aceste simptome includ pierderea crescută de sodiu din organism, pierderea scăzută de potasiu, hipoglicemie, scădere în greutate, hipotensiune arterială, slăbiciune, sensibilitate crescută la insulină şi scăderea lipolizei.

Hidrocortizonul este, de asemenea, utilizat în timpul recuperării postoperatorii după intervenţia chirurgicală pentru sindromul Cushing - secreţia suprarenală excesivă de GC. Sindromul Cushing poate fi cauzat de hiperplazia suprarenală bilaterală sau tumorile suprarenale şi este tratat prin îndepărtarea chirurgicală a tumorilor sau rezecţia glandei suprarenale hiperplazice.

Utilizarea GC-urilor în timpul recuperării după intervenţia chirurgicală pentru sindromul Cushing ilustrează cel mai important principiu al terapiei GC: retragerea bruscă a GC-urilor poate duce la insuficienţă suprarenală, prezentând simptome clinice similare cu cele ale bolii Addison. Din acest motiv, pacienţilor care au urmat terapie GC pe termen lung trebuie să li se reducă doza treptat. În plus, tratamentul prelungit cu GC poate provoca supresia suprarenală, în special în perioadele de stres. Simptomele sunt asemănătoare cu cele ale sindromului Cushing, cum ar fi rotunjirea feţei, hipertensiunea arterială, edemul, hipokaliemia, subţierea pielii, osteoporoza, diabetul şi chiar cataracta subcapsulară.

GC-urile sunt utilizate în tratamentul bolilor vasculare de colagen, inclusiv artrita reumatoidă şi lupusul eritematos diseminat. Deşi, de obicei, există o remisie rapidă a înroşirii, umflăturilor şi sensibilităţii de către GC în artrita reumatoidă, utilizarea continuă pe termen lung poate duce la forme sistemice grave de boală de colagen. Ca rezultat, GC-urile ar trebui utilizate rar în artrita reumatoidă.

GC-urile sunt utilizate pe scară largă local, oral şi parenteral pentru a trata afecţiunile inflamatorii. De asemenea, de obicei ameliorează simptomele neplăcute ale multor afecţiuni alergice - febra fânului, dermatita exfoliativă, eczema generalizată şi altele. GC-urile sunt, de asemenea, utilizate pentru a trata simptomele astmatice care nu răspund la bronhodilatatoare. Sunt utile în special în formulările pentru inhalare (vezi secţiunea de la pagina 863). Acţiunile limfocitopenice ale GC le fac deosebit de utile pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice în combinaţie cu alte medicamente antineoplazice.

Steroizii corticosuprarenaliali sunt contraindicaţi sau trebuie utilizaţi cu mare precauţie la pacienţii care au (a) ulcer peptic (la care steroizii pot provoca hemoragie), (b) boli de inimă, (c) infecţii (GC suprimă procesele normale de combatere a infecţiilor), (d) psihoze (deoarece pot apărea tulburări de comportament)

(e) diabet (GC-urile cresc producţia de glucoză, deci poate fi necesară mai multă insulină), (f) glaucom, (g) osteoporoză sau (h) herpes simplex care implică corneea.

Atunci când sunt administrate local, GC prezintă probleme terapeutice relativ rare, dar acţiunea lor antiinflamatoare poate masca simptomele infecţiei. Mulţi medici preferă să nu administreze un steroid antiinflamator local decât după ce o infecţie este controlată cu antibiotice topice. Activitatea imunosupresoare a GC-urilor topice poate împiedica, de asemenea, procesele naturale să vindece infecţia. De fapt, steroizii topici pot provoca dermatoze la unii pacienţi.

În cele din urmă, aşa cum sa discutat anterior cu contraceptivele orale, hormonii steroizi nu trebuie utilizaţi în timpul sarcinii. Dacă este absolut necesară utilizarea locală a GC-urilor în timpul sarcinii, acestea trebuie limitate la zone mici de piele intactă şi utilizate pentru o perioadă limitată de timp.

Produse mineralocorticoizi şi glucocorticoizi

Corticosteroizii utilizaţi în produsele comerciale sunt prezentaţi în figurile 25.29, 25.30 şi 25.31. Structurile ilustrează modificările uzuale (vezi Fig. 25.6) efectuate pentru a modifica solubilitatea produselor şi, prin urmare, utilizările lor terapeutice. în particular, 21-hidroxilul poate fi transformat într-un ester pentru a-l face mai puţin solubil în apă pentru a modifica absorbţia sau într-o sare de ester fosfat sau sare de ester hemisuccinat pentru a-l face mai solubil în apă şi mai adecvat pentru utilizare intravenoasă. Produsele reflectă, de asemenea, modificările relaţiei structură-activitate discutate anterior pentru a creşte activitatea sau potenţa antiinflamatoare sau pentru a reduce retenţia de sare.

Din nou, pacienţilor care au urmat terapie GC pe termen lung trebuie să li se reducă doza treptat. Această „regulă critică" şi indicaţiile sunt discutate anterior sub titlul „Utilizări terapeutice ale hormonilor cortexului suprarenal". Programele de dozare şi reducerea treptată a dozelor pot fi destul de complexe şi specifice pentru fiecare indicaţie.

Multe dintre GC-uri sunt disponibile în forme de dozare topică, inclusiv creme, unguente, aerosoli, loţiuni şi soluţii. De obicei, se aplică de 3 până la 4 ori pe zi pe zonele bine curăţate ale pielii afectate. Unguentele sunt de obicei prescrise pentru dermatoze uscate, solzoase. Loţiunile sunt potrivite pentru dermatozele plângătoare. Cremele sunt de uz general pentru multe alte dermatoze. Când se aplică pe zone foarte mari de piele sau pe zonele deteriorate ale pielii, poate apărea o absorbţie sistemică semnificativă. Utilizarea unui pansament ocluziv poate creşte, de asemenea, foarte mult absorbția sistemică.

GC-urile care sunt utilizate în principal pentru inflamaţia ochiului sunt prezentate în Figura 25.30. Aceşti compuşi diferă structural de alţi GR, prin aceea că 21-hidroxil lipseşte din medrysonă, fluorometolonă şi rimexolonă, în timp ce etabonatul de loteprednol are un ester modificat la C17 care duce la degradare rapidă la absorbţia sistemică.

MINERALOCORTICOIZI

Acetat de fludrocortizon, USP. Acetat de fludrocortizon, 21-acetiloxi-9-fluor-11 ^8,17-dihidroxipregn-4-en-

diona, 9a-fluorohidrocortizon (Florinef Acetate), este utilizat numai pentru tratamentul bolii Addison şi pentru inhibarea secreţiilor endogene corticale suprarenale. După cum se arată în Tabelul 25.7, are până la aproximativ 800 de ori activitatea MC a hidrocortizonului şi de aproximativ 11 ori activitatea GC. Activitatea sa puternică a stimulat sinteza şi studiul multor steroizi fluorurati prezentati în Figura 25.29. Deşi marea sa activitate de reţinere a sării limitează utilizarea sa la boala Addison, are o activitate GC suficientă încât, în unele cazuri de boală, nu este necesar să se prescrie GC-uri suplimentare.

GLUCOCORTICOIZI CU RETENŢIE DE SARE MODERATĂ SĂCĂSĂ

Hidrocortizon, USP. Hidrocortizonul, 11^,17,21-tri-hidroxipregn-4-ene-3,20-dionă, este principalul GC natural la om. În ciuda numărului mare de GC sintetice, hidrocortizonul,

esterii săi şi sărurile sale rămân un element de bază al terapiei moderne cu steroizi corticosuprarenali şi standardul pentru compararea tuturor celorlalte GC şi MC (vezi Tabelul 25.7). Se foloseste pentru toate indicatiile mentionate anterior. Esterii şi sărurile săi ilustrează principiile modificării chimice pentru modificarea utilizării farmacocinetice prezentate în Figura 25.6. Sărurile şi esterii disponibili comercial (vezi Fig. 25.29) includ:

Acetat de hidrocortizon, USP (21-acetat) Buteprat de hidrocortizon = probutat de hidrocortizon,

USP (17-butirat, 21-propionat) Hidrocortizon butirat, USP (17-butirat) Hidrocortizon fosfat de sodiu, USP (21-fosfat de sodiu)

Hidrocortizon succinat de sodiu, USP (succinat de sodiu 21)

Valerat de hidrocortizon, USP (17-valerat)

Acetat de cortizon, USP. Acetatul de cortizon, 21-(acetiloxi)-17-hidroxipregn-4-en-3,11,20-trionă, este 21-acetatul de cortizon natural, cu activitate antiinflamatoare sistemică bună şi activitate de retenţie a sării scăzută până la moderată după conversia sa in vivo în acetat de hidrocortizon. Această conversie este mediată de 11^-hidroxisteroid dehidrogenază. Este utilizat pentru întregul spectru de utilizări discutate anterior sub titlul „Utilizări terapeutice ale hormonilor corticosuprarenalii" - boli de colagen, boala Addison, şoc sever, afecţiuni alergice, leucemie limfocitară cronică şi multe alte indicaţii. Acetatul de cortizon este relativ ineficient local, în principal pentru că trebuie redus in vivo la hidrocortizon. Timpul său de înjumătăţire plasmatică este de numai aproximativ 30 de minute, în comparaţie cu 90 de minute până la 3 ore pentru hidrocortizon.

Prednisolon, USP. Prednisolonul, A1-hidrocortizonul, 11j8,17,21-trihidroxipregna-1,4-dienă-3,20-dionă, are o activitate de retenţie a sării mai redusă decât hidrocortizonul (vezi Tabelul 25.7), dar unii pacienţi au prezentat mai frecvent complicaţii precum iritaţia gastrică şi ulcerul peptic. Din cauza activităţii scăzute a MC, nu poate fi utilizat singur pentru insuficienţa suprarenală. Prednisolonul este disponibil în diferite săruri şi esteri pentru a-şi maximiza utilitatea terapeutică (vezi Fig. 25.29):

Acetat de prednisolon, USP (21-acetat)

Prednisolon fosfat de sodiu, USP (21-fosfat de sodiu)

Prednisolon succinat de sodiu, USP (succinat de sodiu 21)

Tebutat de prednisolon, USP (21-tebutat)

Prednison, USP. Prednisonul, A1-cortizonul, 17,21-di-hidroxipregna-1,4-diena-3,11,20-trionă, are activitate sistemică foarte asemănătoare cu cea a prednisolonului şi, datorită activităţii sale de retenţie mai scăzută a sării, este adesea preferat

cortizonului sau hidrocortizonului. Prednisonul trebuie redus in vivo la prednisolon pentru a furniza GC activ.

GLUCOCORTICOIZI CU FOARTE PUTIN SAU NU

RETENȚIE DE SARE

Cele mai multe dintre diferențele cheie dintre numeroasele GC-uri cu retenție minimă de sare (vezi Fig. 25.29) au fost rezumate în Tabelele 25.6 și 25.7. Importanța uriașă terapeutică și, prin urmare, comercială a acestor medicamente a stimulat proliferarea de noi compuși și a produselor lor. Mulți compuși sunt, de asemenea, disponibili ca săruri sau esteri pentru a oferi gama completă de flexibilitate terapeutică ilustrată în Figura 25.29. Când sunt disponibile informații suplimentare pertinente, acestea sunt date sub denumirea medicamentului. Denumirea sistemică pentru fiecare medicament este furnizată după denumirea comună.

Dipropionat de alclometazonă, USP. Dipropionatul de alclometazonă, 7a-clor-11 ^8-hidroxi-16a-metil-17,21-bis(1-oxopropoxi)-pregna-1,4-dienă-3,20-dionă (Aclovat), este unul dintre puținele GR-uri utilizate comercial care poartă un substituent halogen în poziția 7a.

Amcinonidă, USP. Amcinonidă, 21-(acetiloxi)-16a, 17-[ciclopentilidenbis(oxi)]-9-fluor-11j8-hidroxi-pregna-1,4-dienă-3,20-dionă (Cyclocort).

Dipropionat de beclometazonă, USP. Dipropionatul de beclometazonă, 9-clor-11^-hidroxi-16^-metil-17,21-bis-(1-oxopropoxi)-pregna-1,4-dienă-3,20-dionă (Beconase, QVAR), este utilizat în spray-uri nazale și formulări de aerosoli pentru tratarea rinitei alergice (863 și secțiunea pag.).

Betametazonă, USP. Betametazonă, 9-fluor-11^,

trihidroxi-16j6-metilpregna-1,4-dienă-3,20-dionă, este disponibilă ca o varietate de derivați esteri.

Valerat de betametazonă, USP (17-valerat) Acetat de betametazonă, USP (21-acetat)

Betametazonă fosfat de sodiu, USP (21-fosfat de sodiu)

Dipropionat de betametazonă, USP (17-propionat, 21-propionat)

Budesonid, USP. Budesonida, 16a,17-[butilidenbis-(oxi)]-11 j6,21-dihidroxipregna-1,4-dien-3,20-dionă (Entocort), în capsule orale este utilizată pentru tratarea bolii Crohn. Afinitatea pentru GC este de aproximativ 200 de ori mai mare decât cea a hidrocortizonului și de 15 ori mai mare decât cea a prednisolonului. Budesonida este un amestec de epimeri, forma 22R având o afinitate de două ori mai mare pentru GR a epimerului S. Acest GC este metabolizat de CYP3A4, iar nivelurile sale pot fi crescute în

prezența inhibitorilor puternici ai CYP3A4. Budesonida este, de asemenea, utilizată într-o formulă inhalabilă pentru tratamentul astmului (vezi pagina următoare).

Propionat de clobetasol, USP. Propionat de clobetasol, 21-clor-9-fluor-11j8-hidroxi-16j8-metil-17-(1-oxo-propoxi)-pregna-1,4-dienă-3,20-dionă (Temovate).

Pivalat de clocortolon, USP. Pivalat de clocortolonă, 9-cloro-21-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)-6a-fluoro-11^-hidroxi-16a-metilpregna-1,4-dien-3,20-dionă (Cloderm), împreună cu dezoximetazona, îi lipseşte funcţia C17a de reoxigen care este încă prezentă în restul C17a GCins. activitate.

Desonide, USP. Desonid, 11/J,21-dihidroxi-16o,17-[(1-metiletiliden)bis(oxi)]pregna-1,4-dienă-3,20-dionă (DesOwen, Tridesiol).

Desoximetazonă, USP. Desoximetazonă, 9-fluor- 11 ^8, 21 -dihidroxi-16a - metilpregna-1,4-dienă-3,20-

diona, ca şi pivalatul de clocortolon, nu are o grupare C17a OH în structura sa.

Dexametazonă, USP. Dexametazonă, 9-fluor-11^,

trihidroxi-16a-metilpregna-1,4-dienă-3,20-dionă, este izomerul 16a al betametazonei.

Dexametazonă acetat, USP (21-acetat) Dexametazonă fosfat de sodiu, USP (21-acetat)

Diacetat de diflorazonă, USP. Diacetat de diflorazonă, 17, 21-bis(acetiloxi)-6a,9-difluor-11^-hidroxi-16a-metil-pregna-1,4-dienă-3,20-dionă.

Difluprednat. Difluprednat, 21-(acetiloxi)-6«,9-difluor-11-hidroxi-17-(1-oxobutoxi)pregna-1,4-dienă-

diona este în curs de dezvoltare (faza III) ca o emulsie oftalmică topică pentru tratarea bolilor inflamatorii oculare.

Funisolide, USP. Flunisolidă, 6a-fluor-11^,21-dihidroxi-16a,17-[(1-metiletiliden)bis(oxi)]pregna-1,4-dienă-3,20-dionă. (Consultaţi secţiunea următoare pentru utilizarea flunisolidei în tratamentul astmului.)

Acetonida de fluocinolon, USP. Acetonida de fluocinolonă, 6a,9-difluor-11jB,21-dihidroxi-16a,17-[(1-metiletiliden)bis(oxi)]pregna-1,4-dien-3,20-dionă, cunoscută şi sub denumirea de 6a-fluorotriamcinolon acetonid, este un derivat de 21 de ori mai puternic al fluoro-acetonidei. decât acetonida de fluocinolonă în cel puţin un test de activitate locală.

Fluorometolonă, USP. Fluorometolona, 9-fluoro-11 [3,17-dihidroxi-6a-metilpregn-4-en-3,20-dionă (Fluor-Op, FML), nu are grupa tipică C21 OH de GC-uri şi este utilizată exclusiv în produsele oftalmice. 17-acetatul de fluorometolonă este, de asemenea, utilizat ca suspensie oftalmică (Flarex).

Flurandrenolid, USP. Flurandrenolida, 6«-fluoro- 11P,21-dihidroxi-16a,17-[(1-metiletiliden)bis(oxi)] pregn-4-en-3,20-diona, deşi este disponibilă sub formă de bandă, se poate lipi şi îndepărta pielea deteriorată, aşa că trebuie evitată cu dermatoze veziculoase sau plâns.

Propionat de fluticazonă, USP. Propionatul de fluticazonă, S-(fluormetil) 6a,9-difluor-11^-hidroxi-16a-metil-3-oxo-17a-(1-oxopropoxi)androsta-1,4-dien-17-car-bobio-at (Cutivate), este de trei ori până la cinci ori mai puternic decât receptorul de dexametază, de asemenea, în secţiunea de legare în dexametază corticosteroizi).

Halcinonidă. Halcinonida, 21-clor-9-fluor-11^8-hidroxi-16a,17-[(1-metiletiliden)bis(oxi)]pregn-4-en-3,20-dionă, a fost primul cloroGC comercializat. La fel ca multe alte GC-uri puternice, este utilizat numai local.

Propionat de halobetasol, USP. Propionat de halobetasol, 21-clor-6a,9-difluor-11^-hidroxi-16^-metil-17-(1-oxopropoxi)pregna-1,4-dienă-3,20-dionă.

Etabonat de loteprednol, USP. Etabonatul de loteprednol, 17a-[(etoxicarbonil)oxi]-11^-hidroxi-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-carboxilatul de clorometil (Alrex, Lotemax), are un carboxilat modificat în poziţia C17, mai degrabă decât funcţionalitatea tipică cetonă. Această modificare menţine afinitatea pentru GR, dar permite metabolismul uşor la metaboliţii inactivi. Acest lucru limitează acţiunea sistemică a medicamentului. Etabonatul de loteprednol este utilizat ca suspensie oftalmică care are acţiunea sistemică mult redusă din cauza metabolismului rapid la carboxilatul inactiv (Fig. 25.30).

Metilprednisolon, USP. Metilprednisolon, 11/2,

trihidroxi-6a-metil-1,4-pregnadien-3,20-dionă, este disponibilă nemodificată sau sub formă de derivaţi esteri.

Acetat de metilprednisolon, USP Metilprednisolon succinat de sodiu, USP

Furoat de mometazonă, USP. furoat de mometazonă,

dicloro-17a-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 j8-hidroxi-16a-metilpregna-1,4-dienă-3,20-dionă (Elocon), este un GC de mare eficienţă disponibil în cremă, loţiune sau formulări de unguent pentru uz local. În plus, furoatul de mometazonă monohidrat este formulat pentru tratarea rinitei alergice şi a astmului (vezi secţiunea următoare).

Prednicarbat, USP. Prednicarbat, 17-[(etoxicarbonil)oxi]-11 j8-hidroxi-21-(1-oxopropoxi)pregna-1,4-dien-3,20-dionă, este un derivat de prednisolon cu un ester propionat C21 şi o grupare carbonat de etil C17. Este disponibil pentru utilizare numai într-o cremă topică 0,1%. Prednicarbatul este un GC cu potenţă medie.

Rimexolonă, USP. Rimexolona, 11j8-hidroxi-16a, 17a-dimetil-17-(1-oxopropil)androsta-1,4-dienă-3-onă, ca medrysonă şi fluorometolonă, nu are gruparea C21 OH. În plus,

rimexolona are o grupare metil suplimentară în poziţia 17a, un loc în care se găseşte de obicei o grupare OH. Rimexolona este disponibilă ca suspensie pentru uz oftalmic (Fig. 25.30).

Triamcinolonă, USP. Triamcinolonă, 9-fluoro-11^,16«,

tetrahidroxipregna-1,4-dienă-3,20-dionă.

Triamcinolon acetonid, USP: Triamcinolon-16a,

17-acetonida

Triamcinolon hexacetonid, USP: Triamcinolon acetonid 21-[3-(3,3-dimetil)butirat]

Diacetat de triamcinolonă, USP: 16,21-diacetat

Acetonida de triamcinolonă este de aproximativ 8 ori mai puternică decât prednisonul în modelele de inflamaţie animale. Acetonida de triamcinolon aplicată local este un agent antiinflamator puternic (vezi Tabelul 25.7), de aproximativ 10 ori mai mult decât triamcinolona. Timpul de înjumătăţire plasmatică este de aproximativ 90 de minute, deşi timpul de înjumătăţire plasmatică şi timpul de înjumătăţire biologică pentru GC nu se corelează bine. Hexacetonida este transformată lent în acetonidă in vivo şi este administrată numai prin injecţie intraarticulară. Numai triamcinolona şi diacetatul se administrează pe cale orală. Acetonida şi diacetatul pot fi administrate prin injecţie intraarticulară sau intrasinovială. În plus, acetonida poate fi administrată prin injecţie intrabursală sau, uneori, IM sau subcutanată. O singură doză IM de diacetat sau acetonid poate dura până la 3 sau 4 săptămâni. Nivelurile plasmatice cu doze IM de acetonidă sunt semnificativ mai mari decât cu triamcinolonul în sine. Acetonida este, de asemenea, utilizată pentru tratarea astmului bronşic şi a rinitei alergice (vezi secţiunea următoare).

CORTICOSEROIZI INHALATI PENTRU ASTM ŞI RINITA ALERGICĂ

Programul naţional de educaţie şi prevenire a astmului bronşic a oferit recomandări recente privind tratamentul astmului bronşic, inclusiv o recomandare puternică pentru utilizarea de primă linie a corticosteroizilor inhalatori pentru astmul persistent sever şi moderat la toate grupele de vârstă. Corticosteroizii utilizaţi în prezent în formulările inhalabile sunt toţi corticosteroizi topici relativ puternici, care au avantajul dezactivării/inactivării rapide pentru porţiunea de doză care este înghiţită. Dezvoltarea de GC care sunt inactivate metabolic eficient atunci când sunt înghiţite a redus foarte mult efectele secundare sistemice asociate cu utilizarea steroizilor în tratamentul astmului. Corticosteroizii mai vechi care sunt utilizaţi pe cale orală (de exemplu, metilprednisolon, prednisolon şi prednison) au efecte secundare sistemice mult mai mari şi utilizarea lor ar trebui limitată, dacă este posibil. Deşi efectele secundare sistemice sunt reduse, ele nu sunt complet eliminate. Efectele secundare pot varia în funcţie de steroidul utilizat şi de frecvenţa administrării.

Cele șase GC care sunt aprobate în prezent pentru utilizare în Statele Unite pentru astm bronșic sub formă de formulări inhalabile sunt dipropionatul de beclometazonă, budesonida, flunisolida, propionatul de fluticazonă, furoatul de mometazonă și acetonida de triamcinolonă (Fig. 25.31). Ciclesonida (Alvesco) este cel mai nou GC urmărit pentru utilizare în tratamentul astmului. Ciclesonida se află în studii clinice de fază III și poate fi disponibilă în Statele Unite în câțiva ani. Este deja aprobat pentru tratarea astmului în Europa și Canada. Studiile clinice sugerează că poate avea o tolerabilitate mai bună decât unii dintre steroizii inhalatori disponibili în prezent.

Următorii agenți sunt, de asemenea, disponibili în inhalatoarele nazale pentru tratamentul rinitei alergice. Detalii sunt furnizate mai jos pentru modul de inactivare metabolică implicat pentru fiecare dintre aceste produse. Deși toți acești agenți au efecte sistemice mult mai mici decât steroizii orali, unele efecte sistemice, măsurate prin suprimarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA), au fost observate pentru aceste produse. Ciclesonida (2006) și furoatul de fluticazonă (Veramyst, 2007), cu un 17-furoat în locul 17-propionatului, au fost de asemenea aprobate recent pentru tratarea rinitei alergice.

GLUCOCORTICOIZI PENTRU ASTM ȘI RINITA ALERGICĂ

Dipropionat de beclometazonă. Dipropionatul de beclometazonă (Beclovent, Beconase, Vanceril, Vancenase) Hormoni steroizi și compuși înrudiți terapeutic 863 (BDP) este transformat rapid în plămâni în 17-monopropionat de beclometazonă (17-BMP), metabolitul care asigură cea mai mare parte a activității antiinflamatorii. Monopropionatul are, de asemenea, afinitate mai mare pentru GR decât dipropionatul sau beclometazona. Porțiunea de BDP care este înghițită este rapid hidrolizată la 17-BMP, 21-BMP (care apare printr-o reacție de transesterificare din 17-BMP) și beclometazona în sine.154 Beclometazona are activitate GC mult mai mică decât monopropionatul.155.

Budesonida. Budesonida (Pulmicort Turbohaler, Rhinocort) este metabolizată pe scară largă în ficat, cu 85% până la 95% din medicamentul absorbit oral metabolizat prin efectul de primă trecere. Principalii metaboliți sunt 6^-hidroxibudesonida și 16a-hidroxiprednisolon, ambii cu mai puțin de 1% din activitatea compusului de bază. Metabolismul implică enzima CYP3A4, astfel încât administrarea concomitentă a budesonidei cu un inhibitor cunoscut al CYP3A4 trebuie monitorizată cu atenție.

Ciclesonidă. Ciclesonida (Omnaris) este un promedicament care necesită hidroliza esterului izobutirat la C21 pentru a forma corticosteroidul activ (des-ciclesonida). Are o biodisponibilitate orală minimă datorită metabolismului extins, în principal prin CYP3A4. Metaboliții ciclesonidei nu au fost pe deplin caracterizați.

Flunisolide. Porțiunea dintr-o doză de flunisolide (AeroBid, Nasarel) care este înghițită este transformată rapid în metabolitul 6^-hidroxi după metabolismul de primă trecere în ficat. Metabolitul 6^-hidroxi este aproximativ la fel de activ ca și hidrocortizonul în

sine, dar cantitatea mică produsă are de obicei efecte sistemice limitate. Conjugații solubili în apă sunt inactivi.

Propionat de fluticazonă. Principalul metabolit al propionatului de fluticazonă (Flovent, Flonase) găsit în circulație la om este derivatul 17^-carboxilat. După cum era de așteptat, un carboxilat încărcat în locul funcționalității normale de acetol la C17 reduce foarte mult afinitatea pentru GR (de 2.000 de ori mai puțin decât cel părinte), iar acest metabolit este în esență inactiv. Metabolitul se formează prin sistemul CYP3A4, de aceea trebuie avut grijă dacă propionatul de fluticazonă este administrat concomitent cu un inhibitor al CYP3A4, cum ar fi ketoconazol sau ritonavir. Sindromul Cushing indus clinic a fost observat atunci când propionat de fluticazonă inhalat a fost administrat concomitent cu ritonavir.156 Fluticazona este, de asemenea, disponibilă într-o formulare inhalabilă în combinație cu salmeterolul ^2-agonist cu acțiune prelungită (Advair Diskus).

Furoat de mometazonă. Furoatul de mometazonă (Asmanex, Nasonex) suferă un metabolism extins la mai mulți metaboliți. Nu sunt detectabili metaboliți majori în plasma umană după administrare orală, dar metabolitul 6^-hidroxi este detectabil prin utilizarea microzomilor hepatici umani. Acest metabolit se formează pe calea CYP3A4.

Acetonida de triamcinolon. Cei trei metaboliți principali ai acetonidei de triamcinolonă (Azmacort, Nasacort) sunt acetonida de 6^8-hidroxitriamcinolonă, acetonida de 21-carboxitriamcinolonă și acetonida de 6^8-hidroxi-21-carboxitriamcinolonă. Toate sunt mult mai puțin active decât compusul de bază. Gruparea 6j8-hidroxil și gruparea 21-carboxi sunt ambele caracteristici structurale care reduc foarte mult acțiunea GC. Solubilitatea crescută în apă a acestor metaboliți facilitează, de asemenea, o excreție mai rapidă.

Antagonisti ai receptorilor mineralocorticoizi (antagonisti de aldosteron)

Antagonismul RM poate avea efecte profunde asupra sistemului renină-angiotensină, având astfel efecte cardiace semnificative. Din punct de vedere structural, acești compuși au o enonă cu inel A, esențială pentru recunoașterea de către receptor, dar substituentul 7a și spirolactona inelului D oferă elemente structurale care duc la antagonism (Fig. 25.32).

Spironolactonă, USP. Spironolactona, y-lactona acidului 7a-(acetiltio)-17a-hidroxi-3-oxopregn-4-en-3-onă-21-carboxilic (Aldactone) este un antagonist aldosteronului de mare importanță medicală datorită activității sale diuretice. Spironolactona este discutată în capitolul 18.

Eplerenonă, USP. Eplerenona, acidul 9,11a-epoxi-17a-hidroxi-3-oxopregn-4-en-7a,21-dicarboxilic, y-lactonă, ester metilic (Inspra), este un antagonist mai nou al aldosteronului care este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.

O NEUROSTEROIZII79-157-158

Deşi principalele efecte ale hormonilor steroizi descrişi în acest capitol s-au concentrat pe dezvoltarea sexuală, menţinerea funcţiei organelor sexuale şi procesele inflamatorii, steroizii joacă, de asemenea, roluri importante în creier. Doi termeni au fost dezvoltaţi pentru a descrie steroizii specifici care acţionează asupra sistemului nervos, neurosteroizi şi steroizi neuroactivi. Neurosteroizii sunt sintetizaţi în creier, fie din colesterol, fie din alţi hormoni steroizi, şi au acţiunile lor specifice în sistemul nervos. Steroizii neuroactivi sunt sintetizaţi în alte ţesuturi steroidogene, dar îşi au acţiunile în creier după transportul de la locul de sinteză. Mulţi dintre neurosteroizi sunt la fel cu hormonii steroizi care acţionează periferic, dar unii au roluri unice în creier. Neurosteroizii includ pregnenolona, progesteronul şi DHEA, precum şi esterii lor sulfat. Metaboliţii progesteronului şi, respectiv, 11-deoxicorticosteronului, alopregnanolonului şi alotetrahidrodeoxicorticosteronului (allotetrahidroDOC; Fig. 25.33), reprezintă neurosteroizi cu acţiuni centrale specifice.

Pe lângă acţiunea neurosteroizilor/steroizilor neuroactivi prin intermediul receptorilor steroizi tradiţionali (progesteron, estradiol), mulţi neurosteroizi acţionează în locuri diferite, în special neurosteroizii cu un 3a-hidroxil (Fig. 25.33). Alopregnanolona şi allotetrahidroDOC sunt modulatori pozitivi ai receptorilor GABAA, în timp ce sulfatul de pregnenolonă şi sulfatul de DHEA sunt modulatori negativi ai receptorilor GABAA. Sulfatul de DHEA şi sulfatul de pregnenolon au, de asemenea, acţiuni la receptorii NMDA şi receptorii sigma de tip 1, în timp ce progesteronul interacţionează cu receptorii de kainit, glicină, 5HT3 şi acetilcolină nicotinici. Deşi o mare parte din cercetarea neurosteroizilor a fost efectuată pe modele animale, semnificaţia clinică a neurosteroizilor este un domeniu de interes din ce în ce mai mare.79 S-a emis ipoteza neurosteroizilor că au efecte neuroprotective, efecte anxiolitice şi pot juca roluri în modularea convulsiilor. Acţiunile steroizilor în creier vor fi, fără îndoială, în centrul multor cercetări în anii următori.

O RECUNOAŞTERE

Aş dori să mulţumesc lui Debra Peters pentru asistenţă cu ilustrarea mai multor figuri. De asemenea, aş dori să-mi exprim aprecierea autorilor diferitelor articole de recenzie despre steroizi şi autorilor versiunilor anterioare ale acestui text. Fără dăruirea şi munca grea a acestor indivizi, asamblarea acestui capitol ar fi fost o sarcină mult mai dificilă.

Care este precursorul natural din corpul uman al tuturor hormonilor steroizi (estrogeni, progestative, androgeni şi corticosteroizi)? Explicaţi paşii generali necesari pentru a converti acest precursor în coloana vertebrală steroizi necesară pentru hormonii steroizi specifici. Indicaţi, de asemenea, enzima implicată în etapele cheie.

Tamoxifenul şi raloxifenul îşi mediază ambele principalele acţiuni farmacologice prin intermediul RE. Tamoxifenul este un antagonist în ţesutul mamar şi un agonist în endometru şi os. Raloxifenul, în schimb, este un antagonist în sân şi endometru şi un agonist în ţesutul osos. Explicaţi cum aceste două medicamente pot avea aceste efecte variate în ţesuturi separate, în ciuda faptului că ambele se leagă la acelaşi loc pe ER.

Levonorgestrelul are mai multe diferenţe structurale în raport cu progesteronul, dar este totuşi un medicament cu activitate progestaţională utilă. Descrieţi aceste diferenţe structurale şi indicaţi modul în care acestea afectează proprietăţile terapeutice ale acestui medicament.

Toate cele trei structuri descrise ilustrează o modificare structurală comună observată în medicamentele cu hormoni steroizi, chiar dacă fiecare structură reprezintă o clasă diferită de hormoni steroizi. Care este modificarea structurală comună şi cum afectează ea acţiunea fiecăruia dintre aceste medicamente? Pentru fiecare dintre structuri, furnizaţi clasa specifică de hormon steroizi care este reprezentată.

Două enzime implicate în biosinteza hormonilor steroizi sunt ţinte terapeutice utile, una pentru tratarea cancerului de sân şi cealaltă pentru tratarea hipertrofiei benigne de prostată (HBP). Ce sunt aceste două enzime şi ce conversii biosintetice mediază? Furnizaţi numele unui inhibitor al fiecărei enzime care este utilizată ca medicament.

Pe baza caracteristicilor structurale, care dintre următoarele reprezintă un corticosteroid care ar avea proprietăţi antiinflamatorii puternice, dar ar avea o acţiune minimă de MC (retenţie de apă)? Explicaţi alegerea dvs., identificând în mod specific caracteristicile structurale cheie.

O

B

REFERINŢE

Brunton, LL, Lazo, JS şi Parker, KL: Baza farmacologică a terapiei de la Goodman & Gilman. New York, McGraw-Hill, 2006.

Norman, AW şi Litwack, G.: Hormoni, ed. a 2-a. San Diego, Academic Press, 1997.

Brueggemeier, R. şi Li, P.-K.: Fundamentele chimiei şi biochimiei steroizilor. În Abraham, DJ (ed.). Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, a 6-a ed. Hoboken, Interscience, 2003, pp. 593-627.

Moss, GP: Eur. J. Biochim. 186:429-458, 1989.

Stocco, DM: Annu. Rev. Physiol. 63:193-213, 2001.

Lin, D., Sugawara, T. şi Strauss, JF, şi colab.: Science 267:1828-1831, 1995.

Wehling, M. şi Losel, R.: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 102:180-183, 2006.

Vasudevan, N. şi Pfaff, DW: Endocr. Apoc. 28:1-19, 2007.

Tasker, JG, Di, S. şi Malcher-Lopes, R.: Endocrinology 147:5549-5556, 2006.

Aranda, A. şi Pascual, A.: Physiol. Rev. 81:1269-1304, 2001.

Mosselman, S., Polman, J. şi Dijkema, R.: FEBS Lett. 392:49-53,

1996.

Loose-Mitchell, DS şi Stancel, GM: Estrogeni şi progestative. În Brunton, LL, Lazo, JS şi Parker, KL (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. a 11-a. New York, McGraw-Hill, 2006, p. 1541-1571.

Harris, HA, Katzenellenbogen, JA şi Katzenellenbogen, BS: Endocrinology 143:4172-4177, 2002.

Harris, HA, Bapat, AR, Gonder, DS, şi colab.: Steroids 67:379-384, 2002.

Katzenellenbogen, BS, Sun, J., Harrington, WR, şi colab.: Ann. NY Acad. Sci. 949:6-15, 2001.

Gelmann, EP: J. Clin. Oncol. 20:3001-3015, 2002.

DeRijk, RH, Schaaf, M. şi de Kloet, ER: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 81:103-122, 2002.

Brzozowski, AM, Pike, AC, Dauter, Z., şi colab.: Nature 389:753-758, 1997.

Tanenbaum, DM, Wang, Y., Williams, SP, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 95:5998-6003, 1998.

Pike, AC, Brzozowski, AM, Hubbard, RE, şi colab.: EMBO J. 18:4608-4618, 1999.

Williams, SP, şi Sigler, PB: Nature 393:392-396, 1998.

Sack, JS, Kish, KF, Wang, C., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 98:4904-4909, 2001.

Bledsoe, RK, Montana, VG, Stanley, TB, şi colab.: Cell 110:93-105, 2002.

Kauppi, B., Jakob, C., Farnegardh, M., şi colab.: J. Biol. Chim. 278:22748-22754, 2003.

Li, Y., Suino, K., Daugherty, J., şi colab.: Mol. Celulă. 19:367-380, 2005.

Ekena, K., Katzenellenbogen, JA şi Katzenellenbogen, BS: J. Biol. Chim. 273:693-699, 1998.

Duax, WL: Acţiunile biochimice ale hormonilor, vol. 11. New York, Academic Press, 1984.

Duax, WL, Griffin, JF, Weeks, CM, şi colab.: J. Steroid Biochem. 31:481-492, 1988.

Hanson, JR: Nat. Prod. Rep. 19:381-389, 2002.

Cheung, J. şi Smith, DF: Mol. Endocrinol. 14:939-946, 2000.

Pratt, WB şi Toft, DO: Endocr. Rev. 18:306-360, 1997.

DeFranco, DB: Mol. Endocrinol. 16:1449-1455, 2002.

Burns, KH şi Matzuk, MM: Endocrinology 143:2823-2835,

2002.

Themmen, APN şi Huhtaniemi, IT: Endocr. Apoc. 21:551-583,

2000.

Ruenitz, PC: Capitolul 13. Hormonii sexuali feminini, contraceptivele şi medicamentele pentru fertilitate. În Abraham, DJ (ed.). Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, a 6-a ed., vol. 3. Hoboken, Wiley-Interscience,

2003.

Rich, RL, Hoth, LR, Geoghegan, KF, et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 99:8562-8567, 2002.

Martin, CR: Fiziologie endocrină. New York, Oxford University Press, 1985.

Schuler, FS: Science 103:221, 1946.

Mittendorf, R.: Teratology 51:435-445, 1995.

Kuiper, GG, Lemmen, JG, Carlsson, B., şi colab.: Endocrinology 139:4252-4263, 1998.

Kaiser, J.: Science 317: 884-885, 2007.

Jordan, VC, Mittal, S., Gosden, B., et al.: Environ. Perspectiva Sănătăţii. 61:97-110, 1985.

Adams, NR: J. Anim. Sci. 73:1509-1515, 1995.

Rice, S. şi Whitehead, SA: Endocr. Relat. Cancer 13:995-1015,

2006.

Setchell, KD: J. Am. col. Nutr. 20:354S-362S, discuţie: 381S-383S, 2001.

An, J., Tzagarakis-Foster, C., Scharschmidt, TC, şi colab.: J. Biol. Chim. 276:17808-17814, 2001.

Zhao, L. şi Brinton, RD: J. Med. Chim. 48:3463-3466, 2005.

Hilakivi-Clarke, Cabanes, A., Olivo, S., şi colab.: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 80:163-174, 2002.

Shapiro, S., Kelly, JP, Rosenberg, L., şi colab.: N. Engl. J. Med. 313:969-972, 1985.

Ferrer-Lorente, R., Garcia-Pelaez, B., Fernandez-Lopez, JA, şi colab.: Steroids 69:661-665, 2004.

Schmider, J., Greenblatt, DJ, von Moltke, LL, şi colab.: J. Clin. Pharmacol. 37:193-200, 1997.

Cummings, FJ: Clin. Acolo. 24 (Supliment C): C3-25, 2002.

Carlson, RW: Breast Cancer Res. Trata. 75 (Suppl 1):S27-32, discuţie: S33-S35, 2002.

Ross, D. şi Whitehead, M.: Curr. Opinează. Obstet. Ginecol. 7:63-68, 1995.

Grese, TA, Sluka, JP, Bryant, HU şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 94:14105-14110, 1997.

Katzenellenbogen, BS şi Katzenellenbogen, JA: Science 295:2380-2381, 2002.

Shang, Y. şi Brown, M.: Science 295:2465-2468, 2002.

Musa, MA, Khan, MO şi Cooperwood, JS: Curr. Med. Chim. 14:1249-1261, 2007.

Shiau, AK, Barstad, D., Loria, PM, şi colab.: Cell 95:927-937, 1998.

Komm, BS şi Lyttle, CR: Ann. NY Acad. Sci. 949:317-326,

2001.

Gennari, L., Merlotti, D., Valleggi, F., şi colab.: Drugs Aging 24:361-379, 2007.

Harvey, HA, Kimura, M. şi Hajba, A.: Breast 15:142-157, 2006.

Vogel, VG, Costantino, JP, Wickerham, DL, şi colab.: JAMA 295:2727-2741, 2006.

Wardley, AM: Int. J. Clin. Practică. 56:305-309, 2002.

Goldstein, SR, Siddhanti, S., Ciaccia, AV, et al.: Hum. Reprod. Actualizare 6:212-224, 2000.

Turner, RT, Evans, GL, Sluka, JP, şi colab.: Endocrinology 139:3712-3720, 1998.

Brueggemeier, RW: Am. J. Ther. 8:333-344, 2001.

Recanini, M., Cavalli, A., and Valenti, P.: Med. Res. Rev. 22:282-304, 2002.

Simpson, ER, Clyne, C., Rubin, G., şi colab.: Annu. Rev. Physiol. 64:93-127, 2002.

Osawa, Y., Higashiyama, T., Fronckowiak, M., şi colab.: J. Steroid Biochem. 27:781-789, 1987.

Simpson, ER, şi Dowsett, M.: Recent Prog. Horm. Res. 57:317-338, 2002.

Cocconi, G.: Breast Cancer Res. Trata. 30:57-80, 1994.

Campbell, DR şi Kurzer, MS: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 46:381-388, 1993.

Walle, T., Otake, Y., Brubaker, JA, şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 51:143-146, 2001.

Grimm, SW şi Dyroff, MC: Drug Metab. Dispos. 25:598-602,

1997.

Dowsett, M., Pfister, C., Johnston, SR, şi colab.: Clin. Cancer Res. 5:2338-2343, 1999.

Charbonneau, A.: Biochim. Biophys. Acta. 1517:228-235, 2001.

Blom, T., Ojanotko-Harri, A., Laine, M., şi colab.: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 44:69-76, 1993.

Mellon, SH şi Griffin, LD: Trends Endocrinol. Metab. 13:35-43, 2002.

Fensome, A., Bender, R., Chopra, R., şi colab.: J. Med. Chim. 48:5092-5095, 2005.

Briggs, MH: Curr. Med. Res. Opinează. 3:95-98, 1975.

Gentile, DM, Verhoeven, CH, Shimada, T., şi colab.: J. Pharmacol. Exp. Acolo. 287:975-982, 1998.

Kuhnz, W., Fritzemeier, KH, Hegele-Hartung, C., şi colab.: Contraception 51:131-139, 1995.

Zhang, Z., Lundeen, SG, Zhu, Y., şi colab.: Steroizi 65:637-643,

2002.

Attardi, BJ, Burgenson, J., Hild, SA, şi colab.: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 88:277-288, 2004.

Chabbert-Buffet, N., Meduri, G., Bouchard, P., et al.: Hum. Reprod. Actualizare 11:293-307, 2005.

DeManno, D., Elger, W., Garg, R., şi colab.: Steroizi 68:1019-1032,

2003.

Djerassi, C.: Politica contracepţiei. New York, WW Norton, 1979.

Lednicer, D. (ed.): Contraception, The Chemical Control of Fertility. New York, Marcel Dekker, 1969.

Chester, E.: Femeia cu curaj, Margaret Sanger. New York, Simon şi Schuster, 1992.

Asbell, B.: Pastila. New York, Random House, 1995.

Makepeace, AW, şi colab.: Am. J. Physiol. 119:512, 1937.

Selye, H., Tache, Y. şi Szabo, S.: Fertil. Steril. 22:735-740, 1971.

Dempsey, EW: Am. J. Physiol. 120:926, 1937.

Kurzrok, R.: J. Contraception 2:27, 1937.

Sturgis, SH şi Albright, F.: Endocrinology 26:68, 1940.

Pincus, G.: Controlul fertilităţii. New York, Academic Press, 1965.

Djerassi, C., Miramontes, L., Rosenkranz, G., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 76:4092-4094, 1954.

Colton, FB: Brevet SUA 2.691.028. 1954.

Borgelt-Hansen, L.: J. Am. Farmacia. conf. univ. (Wash.) 41:875-886, 2001.

La Vecchia, C., Altieri, A., Franceschi, S., et al.: Drug Saf. 24:741-754, 2001.

Sherwin, BB: J. Neuroendocrinol. 19:77-81, 2007.

Genazzani, AR, Pluchino, N., Luisi, S., et al.: Hum. Reprod. Actualizare 13:175-187, 2007.

Gennari, L., Becherini, L., Falchetti, A., şi colab.: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 81:1-24, 2002.

Riggs, BL, Khosla, S. şi Melton, LJ: Endocr. Apoc. 23:279-302.

Notelovitz, M.: J. Reprod. Med. 47:71-81, 2002.

Rossouw, JE, şi colab.: JAMA 288:321-33, 2002.

Harman, SM, Naftolin, F., Brinton, EA, şi colab.: Ann. NY Acad. Sci. 1052:43-56, 2005.

Mastorakos, G., Sakkas, EG, Xydakis, AM şi colab.: Ann. NY Acad. Sci. 1092:331-340, 2006.

Beral, V., Bull, D., Green, J., şi colab.: Lancet 369:1703-1710, 2007.

Brueggemeier, R.: Capitolul 14. Hormoni sexuali masculini, analogi şi antagonişti. În Abraham, DJ (ed.). Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, a 6-a ed., vol. 3. Hoboken, Wiley, 2003.

George, FW: Endocrinology 138:871-877, 1997.

Williams, MR, Ling, S., Dawood, T., şi colab.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 87:176-181.

Snyder, PJ: Androgeni. În Brunton, LL, Lazo, JS şi Parker, KL (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. a 11-a. New York, McGraw-Hill, 2006.

Davis, SR şi Tran, J.: Trends Endocrinol. Metab. 12:33-37, 2001.

Padero, MC, Bhasin, S. şi Friedman, TC: J. Am. Geriatr. Soc. 50:1131-1140, 2002.

Kuhn, CM: Recent Prog. Horm. Res. 57:411-434, 2002.

Burd, ID şi Bachmann, GA: Curr. Womens Health Rep. 1:202-205, 2001.

Hoberman, JM şi Yesalis, CE: Sci. A.m. 272:76-81, 1995.

Bahrke, MS şi Yesalis, CE: Curr. Opinează. Pharmacol. 4:614-620, 2004.

Saudan, C., Baume, N., Robinson, N., şi colab.: Br. J. Sports Med. 40(Suppl 1):i21-4, 2006.

Death, AK, McGrath, KC, Kazlauskas, R., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 89:2498-2500, 2004.

Hartgens, F. şi Kuipers, H.: Sports Med. 34:513-554, 2004.

Foster, ZJ şi Housner, JA: Curr. Sports Med. Rep. 3:234-241,

2004.

Dmowski, WP: J. Reprod. Med. 35: 69-74, 1990.

Reid, P., Kantoff, P. şi Oh, W.: Invest. New Drugs 17:271-284, 1999.

Singh, SM, Gauthier, S. şi Labrie, F.: Curr. Med. Chim. 7:211-247.

Mukherjee, A., Kirkovsky, L., Yao, XT, şi colab.: Xenobiotica 26:117-122, 1996.

Li, X., Chen, C., Singh, SM, şi colab.: Steroids 60:430-441, 1995.

Jin, Y. şi Penning, TM: Cea mai bună practică. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 15:79-94, 2001.

Harris, GS şi Kozarich, JW: Curr. Opinează. Chim. Biol. 1:254-259, 1997.

Bull, HG, Garcia-Calvo, M., Andersson, S., şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 118:2359-2365, 1996.

Thomas, LN, Douglas, RC, Vessey, JP, şi colab.: J. Urol. 170:2019-2025, 2003.

Issa, MM, Runken, MC, Grogg, AL şi colab.: Am. J. Manag. Care 13 (Suppl 1):S10-S16, 2007.

Fleshner, N., Gomella, LG, Cookson, MS, şi colab.: Contemp. Clin. Procese, 2007.

Buck, AC: J. Urol. 172:1792-1799, 2004.

Gao, W. şi Dalton, JT: Drug Discov. Astăzi 12:241-248,

2007.

Omwancha, J. şi Brown, TR: Curr. Opinează. Investig. Drugs 7:873-881, 2006.

Stowasser, M. şi Gordon, RD: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 78:215-229, 2001.

Peter, M., Dubuis, JM şi Sippell, WG: Horm. Res. 51:211-222, 1999.

Dacou-Voutetakis, C., Maniati-Christidi, M. şi Dracopoulou-Vabouli, M.: J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 14 (Suppl 5):1303-1308, 2001.

Schimmer, BP şi Parker, KL: Hormon adrenocorticotrop; steroizi corticosuprarenali şi analogii lor sintetici; inhibitori ai sintezei şi acţiunilor hormonilor corticosuprarenali. În Brunton, LL, Lazo, JS şi Parker, KL (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. a 11-a. New York, McGraw-Hill, 2006.

Amsterdam, A., Tajima, K. şi Sasson, R.: Biochem. Pharmacol. 64:843-850, 2002.

Van Laethem, F., Baus, E., Andris, F., şi colab.: Cell Mol. Life Sci. 58:599-1606, 2001.

Karin, M. şi Chang, L.: J. Endocrinol. 169:447-451, 2001.

Sternberg, EM: J. Endocrinol. 169:429-435, 2001.

De Bosscher, K., Vanden Berghe, W. şi Haegeman, G.: J. Neuroimmunol. 109:16-22, 2000.

Chikanza, IC: Ann. NY Acad. Sci. 966: 39-48, 2002.

Loke, TK, Sousa, AR, Corrigan, CJ şi colab.: Curr. Allergy Asthma Rep. 2:144-150, 2002.

Kino, T., şi Chrousos, GP: J. Endocrinol. 169:437-445, 2001.

Goleva, E., Kisich, KO şi Leung, DY: J. Immunol. 169:5934-5940.

Avery, MA şi Woolfrey, JR: Steroizi antiinflamatori. În Abraham, DJ (ed.). Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, a 6-a ed., vol. 3. Hoboken, Wiley-Interscience, 2003.

Hennebold, JD şi Daynes, RA: Arch. Dermatol. Res. 290:413-419, 1998.

Foe, K., Cheung, HT, Tattam, BN, şi colab.: Drug Metab. Dispos. 26:132-137, 1998.

Daley-Yates, PT, Price, AC, Sisson, JR, şi colab.: Br. J. Clin. Pharmacol. 51:400-409, 2001.

Clevenbergh, P., Corcostegui, M., Gerard, D., et al.: J. Infect. 44:94-195, 2002.

Baulieu, EE: Recent Prog. Horm. Res. 52:1-32, 1997.

Tsutsui, K.: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 102:187-194, 2006.

CAPITOLUL 26

Prostaglandine, leucotriene şi

Acizi graşi esenţiali

THOMAS J. HOLMES, JR.

Lipidomica, care este măsurarea cantitativă a materialelor foarte solubile în grăsimi identificate în mod specific, găsite în mod natural în corpul uman, este un subset de metabolomice, al cărui scop este de a stabili modele de apariţie sau schimbare a metaboliţilor intermediari care ar putea ajuta la caracterizarea condiţiilor de sănătate sau de boală. Prostaglandinele, leucotrienele şi acizii graşi esenţiali sunt doar trei dintre numeroasele „ţinte" sau „markeri" solubili în grăsimi şi care se găsesc în mod natural pentru astfel de investigaţii. Alte lipide de mare interes includ colesterolul, hormonii steroizi, trigliceridele, sfingolipidele, fosfolipidele, glicolipidele, vitaminele liposolubile (A, D, E, K, Q) şi nenumăraţii de derivaţi ai acestor compuşi. Acizii graşi esenţiali sunt acei acizi graşi polinesaturaţi (PUFA) care trebuie incluşi în dieta umană pentru a menţine sănătatea. În acest grup sunt incluşi diferiţi acizi graşi omega-3 şi omega-6. Prostaglandinele (PGA prin PGJ) sunt un grup de derivaţi natural de acizi graşi cu 20 de atomi de carbon, produşi prin metabolismul oxidativ al acidului 5,8,11,14-eicosatetraenoic, un acid gras omega-6, numit şi acid arahidonic. Alţi aşa-numiţi eicosanoizi produşi în schema complexă de oxidare biologică numită cascada acidului arahidonic sunt tromboxanul A2 (TXA2), leucotrienele (LKT AF) şi agentul antitrombotic foarte puternic prostaciclina (PGI2). Deşi agenţii derivaţi de eicosanoid în terapia clinică umană actuală sunt puţini, se presupune că promisiunea contribuţiilor viitoare din acest domeniu este foarte mare. Această promisiune provine din faptul că intermediarii metabolismului acidului arahidonic joacă un rol modulator esenţial în multe procese celulare normale şi legate de boală. De fapt, o mare parte din durerea, febra, umflarea, greaţa şi vărsăturile asociate cu „boală", în general, este probabil rezultatul producţiei excesive de prostaglandine în ţesuturile deteriorate.

O ACIZI GRAŞI ESENTIAL

Acizii graşi care sunt absolut necesari pentru menţinerea sănătăţii umane sunt, în general, acizi organici polinesaturaţi, cu număr par, derivaţi din plante sau animale marine. De exemplu, acizii graşi esenţiali acid linoleic (18:2) şi acid alfa-linolenic (ALA,18:3) sunt, respectiv, acizi graşi omega-6 şi omega-3 cu 18 atomi de carbon, care se găsesc în mod natural în uleiul de măsline, precum şi în alte plante şi seminţe bogate în ulei. Alţi PUFA, cum ar fi acidul eicosapentaenoic (EPA; 20:5) şi acidul docasahexaenoic (DHA; 22:6) sunt acizi graşi omega-3 care apar în uleiurile de peşte oceanic de apă rece şi s-au dovedit a fi benefice pentru sănătatea cardiovasculară a oamenilor. Nomenclatura acestor PUFA este prezentată în Tabelul 26.1.

În general, denumirea (18:2) indică faptul că acidul gras conţine 18 atomi de carbon şi două legături duble, iar denumirea omega indică poziţia dublei legături în raport cu ultimul carbon din acidul gras. Astfel, un acid gras omega-3 18:2 ar avea ultima legătură dublă care se termină la al treilea carbon din al 18-lea carbon al acidului gras (de asemenea, omega-6

indicând ultima legătură dublă care se termină la al şaselea carbon de la capăt). Acizii graşi Omega-9, cum ar fi acidul oleic (18:1), nu sunt consideraţi esenţiali pentru dietă, dar apar adesea în amestecuri naturale de acizi graşi nesaturaţi. Denumirea omega a fost transformată într-o desemnare „n" (adică, n-3, n-6, n-9) în unele publicaţii. O desemnare superscriptă delta indică poziţia fiecărei legături duble în raport cu capătul terminal al acidului carboxilic. Toate legăturile duble care apar în acizii graşi naturali sunt de configuraţie cis. Producţia de acizi graşi trans-nesaturaţi dăunători (şi derivaţii lor trigliceride esteri) are loc ca urmare a metodelor comerciale de hidrogenare „parţială" menite să ridice punctul de fierbere (temperatura de gătire) pentru uleiurile vegetale utilizate la prăjirea alimentelor populare. Hidrogenarea parţială a uleiurilor vegetale a fost considerată iniţial benefică prin faptul că grăsimile complet saturate (fără legături duble) derivate din grăsimi animale (adică, untură) puteau fi înlocuite în procesul de gătit.

O ISTORIA DESCOPERITĂRII EICOSANOIDELOR

La începutul secolului trecut (1931), Kurzrok şi Lieb1 au observat că lichidul seminal uman ar putea creşte sau scădea contracţiile musculare spontane ale ţesutului uterin în condiţii controlate. Se credea că acest efect observat asupra musculaturii uterine este indus de o substanţă vasoactivă acidă formată în glanda prostatică, care mai târziu (1936) a fost denumită prostaglandină de către von Euler2. Mult mai târziu (1950), s-a descoperit că extractul acid conţinea nu una, ci mai multe substanţe prostaglandine legate structural, purificate şi separate sub formă de prostaglandine3, purificate şi separate. prostaglandine (PGA prin PGJ), variind oarecum în grad de oxigenare şi dehidrogenare şi semnificativ în activitatea biologică (vezi Tabelul 26.2). Sinteze stereochimice specifice ale prostaglandinelor au oferit acces la cantităţi suficiente de materiale purificate pentru evaluarea biologică la scară largă şi au confirmat caracterizarea structurală a acestor substanţe complexe.4

Deşi mulţi oameni de ştiinţă au contribuit la o caracterizare rafinată a căilor de biosinteză a eicosanoidului şi a consecinţelor biologice ale acestei cascade (denumită în prezent „eicosanomics"), eforturile de pionierat perseverente şi persistente ale lui Sune Bergstrom, Bengt Samuellson şi John R. Vane au fost recunoscute de către Premiul Nobel pentru Medicină împărtăşit la premiul Nobel pentru Medicină198. oamenii de ştiinţă nu s-au dedicat doar caracterizării chimice şi biologice a substanţelor eicosanoide, dar au fost primii care au realizat importanţa profundă a cascadei de acid arahidonic în procesele bolii, în special în inflamaţie. Aceşti indivizi au dovedit mai întâi că mecanismul acţiunii antiinflamatorii a aspirinei şi a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) aferente a fost un rezultat direct al efectului lor inhibitor asupra formării prostaglandinelor. Ulterior, sa demonstrat că efectele analgezice şi antipiretice ale acestor AINS, precum şi efectele secundare proulcerative şi anticoagulante, rezultă şi din efectul lor asupra metabolismului eicosanoid (de exemplu, inhibarea ciclooxigenazelor 1 şi 2 [COX-1 şi COX-2]) eicosanoizii).

0 BIOSINTEZA EICOSANOIDELOR

Prostaglandinele şi alţi eicosanoizi sunt produse prin metabolismul oxidativ al acidului arahidonic liber. În circumstanţe normale, acidul arahidonic nu este disponibil pentru metabolism, deoarece este prezent ca o componentă conjugată a matricei fosfolipide a majorităţii membranelor celulare. Eliberarea de acid arahidonic liber, care ulterior poate fi metabolizat oxidativ, are loc prin stimularea activităţii enzimatice a fosfolipazei (PLA2) ca răspuns la un eveniment traumatic (de exemplu, afectarea ţesuturilor, expunerea la toxine sau stimularea hormonală). Se crede că efectul clinic antiinflamator al steroizilor glucocorticali (adică, hidrocortizonul) este rezultatul capacităţii lor de a suprima activitatea PLA2 prin lipocortine şi, astfel, de a preveni eliberarea de acid arahidonic liber.

efecte biologice care însoţesc stimularea sau suprimarea PLA2. Deşi iniţial s-a crezut că răspunsul inflamator (umflare, roşeaţă, durere) a fost în principal rezultatul PGE2, interesul recent s-a concentrat pe interrelaţiile dintre eicosanoidele de tip PGE cu citokinele, cum ar fi interleukinele-1 şi -2, în modularea reacţiilor inflamatorii.6

Au fost identificate două căi diferite de oxigenare a acidului arahidonic: calea ciclooxigenazei (Fig. 26.1) şi calea lipoxigenazei (Fig. 26.2). Semnificaţia relativă a fiecăreia dintre aceste căi poate varia într-un anumit ţesut sau stare de boală. Calea ciclooxigenazei, numită astfel datorită endoperoxidului biciclic neobişnuit (PGG2) produs în prima etapă a secvenţei, implică adăugarea înalt stereospecifică a două molecule de oxigen la substratul acidului arahidonic, urmată de rearanjamente ulterioare controlate de enzime pentru a produce un

serie de eicosanoide oxigenate cu diverse activităţi biologice (vezi Tabelul 26.2). Prima enzimă din această cale, PGH-sintaza, este o hemoproteină care catalizează atât adăugarea de oxigen (pentru a forma PGG2), cât şi reducerea ulterioară (activitatea peroxidazei) a hidroperoxidului de poziţie 15 la alcoolul de configuraţie 15-(5) (PGH2). -2 [COX-2], şi anterior PG-sintetaza) a fost centrul unei investigaţii intense datorită rolului său cheie ca prima enzimă din cascada acidului arahidonic.8 Această enzimă în formă constitutivă (COX-1) sau inductibilă (COX-2) este susceptibilă la inhibarea de către AINS, ducând la ameliorarea şi ameliorarea durerii, de asemenea, de către febra inflamatorie6,9. w-3 (omega-3) acizi graşi (EPA şi acid docosahexaenoic [DHA]) găsiţi în anumiţi peşti de apă rece, care sunt furnizaţi comercial ca suplimente nutritive, ducând la efecte cardiovasculare benefice.10 Ciclooxigenaza va

metabolizează acizii graşi cu 20 de atomi de carbon cu o legătură dublă mai mare sau cu o legătură mai mică decât acidul arahidonic, ducând la prostaglandine cu grade variate de nesaturare (de exemplu, PGE1 sau PGE3, pentru care numărul indicelui indică numărul de legături duble din moleculă).

Prostaglandina H2 serveşte ca substrat de ramificare pentru enzime specifice, ceea ce duce la producerea diferitelor prostaglandine, TXA2 şi PGI2. Chiar dacă majoritatea ţesuturilor pot produce PGH2, producţia relativă a fiecăruia dintre aceşti eicosanoizi derivaţi este

foarte specifică ţesutului şi poate fi supusă unei modulări secundare de către diferiţi cofactori. Caracterizarea completă a enzimelor implicate în ramurile căii ciclooxigenazei şi originile lor genetice este în prezent în curs de desfăşurare.11

Răspunsurile celulare sau tisulare specifice la eicosanoizi sunt aparent o funcţie a locurilor disponibile de recunoaştere a receptorilor de suprafaţă.12 Diferitele răspunsuri tisulare observate la expunerea la eicosanoizi sunt prezentate în Tabelul 26.2. Inhibitorii non-selectivi ai căii ciclooxigenazei, cum ar fi aspirina, pot exercita astfel o diversitate de efecte terapeutice sau efecte secundare (de exemplu, scăderea contracţiei muşchilor uterin şi a agregării plachetare, ulceraţie gastrică, scăderea temperaturii corporale crescute, ameliorarea durerii centrale şi periferice şi scăderea distribuţiei ţesuturilor inhibitorului perfuziei).

Calea lipoxigenazei a metabolismului acidului arahidonic (Fig. 26.2) produce diverşi peroxizi lipidici aciclici (acizi hidroperoxieicosatetraenoici [HPETE]) şi alcooli derivaţi (acizi hidroxieicosatetraenoici [HETE]). factori chemotactici care promovează mobilizarea celulară către locurile de leziune tisulară. În plus, conjugaţii de glutation (GSH) LKT-C4 şi LKT-D4 sunt bronhoconstrictori puternici, cu acţiune lungă, care sunt eliberaţi în plămâni în timpul episoadelor severe de hipersensibilitate (ducând la desemnarea lor iniţială drept „substanţe cu reacţie lentă ale anafilaxiei" [SRSA]). Datorită beneficiului presupus de prevenire a formării LKT la pacienţii astmatici, mult efort de cercetare este dedicat proiectării şi descoperirii de medicamente care ar putea inhiba selectiv calea lipoxigenazei a metabolismului acidului arahidonic, fără a afecta calea ciclooxigenazei. S-a propus că hipersensibilitatea la aspirină la indivizii susceptibili poate rezulta din „închiderea" eficientă a căii metabolice a ciclooxigenazei, permiţând doar biosinteza intermediarilor căii lipoxigenazei, inclusiv LKT-urile bronhoconstrictoare.14 Au fost dezvoltate alte medicamente (adică Singulair), care blochează receptorii anumitor leukotrien. S-au îndreptat, de asemenea, eforturi considerabile spre descoperirea inhibitorilor proteinei de activare a 5-LO (FLAP), care afectează această cale.15

Acţiunea Odrog mediată de

EICOSANOIDE

Natura omniprezentă a enzimelor producătoare de eicosanoide implică semnificaţia lor în diferite procese celulare esenţiale. În plus, sensibilitatea acestor enzime la materiale hidrofobe variate din punct de vedere structural, în special acizii carboxilici şi antioxidanţii fenolici, implică susceptibilitatea lor la influenţare de către diferiţi agenţi administraţi exogen.

Singurul grup de medicamente care a fost bine caracterizat pentru efectul său asupra metabolismului acidului arahidonic este AINS. Acest grup mare de molecule acide, aromatice exercită un spectru divers de activităţi (menţionate anterior în acest capitol) prin inhibarea primei enzime din cascada acidului arahidonic, PGH-sintaza. Agenţi precum acidul salicilic, fenilbutazona, naproxenul, sulindac şi ibuprofenul acţionează probabil printr-o

inhibare competitivă, reversibilă a oxigenării acidului arahidonic.16 Aspirina şi anumite aromatice halogenate (inclusiv indometacina, flurbiprofenul şi meclomenul) par să inhibe PGH-ul, în mod ireversibil, dependent de timp. această inhibare ireversibilă pare critică pentru efectul semnificativ al aspirinei asupra agregării plachetare şi, prin urmare, prelungirea timpului de sângerare18, această descoperire i-a determinat pe clinicieni să recomande consumul zilnic de doze mici de aspirină (81 mg) la pacienţii cu risc de infarct miocardic (IM; atac de cord), în special un al doilea IM.

Interesant este că principalul competitor al aspirinei pe piaţa comercială a analgezicelor, acetaminofenul, este un inhibitor destul de slab al oxigenării acidului arahidonic in vitro.19 Aceasta, de fapt, este o caracteristică a inhibitorilor antioxidanţi fenolici reversibili, necompetitivi, în general. salicilaţii), a condus la propunerea că acetaminofenul este mai activ ca inhibitor al ciclooxigenazelor în creier, unde nivelurile de peroxid (care stimulează activitatea ciclooxigenazei) sunt mai scăzute, decât în articulaţiile periferice inflamate, unde nivelurile de peroxid lipidic sunt ridicate16. devine un inhibitor la fel de eficient ca aspirina în reducerea metabolismului acidului arahidonic.19

O INHIBITORI COX-2

S-a afirmat că inhibitorii COX-2 antiinflamatori mai noi prezintă o selectivitate inhibitorie mai mare pentru forma inductibilă a ciclooxigenazei.21 Deşi nu este absolută, această selectivitate oferă un avantaj terapeutic potenţial prin reducerea efectelor secundare, în special iritaţia şi ulceraţia gastrică.22 Din păcate, acest profil de activitate modificat nu este total lipsit de riscuri. Producătorul de rofecoxib (Vioxx) a emis un avertisment (aprilie 2002) cu privire la utilizarea acestui produs la pacienţii cu antecedente de boală cardiacă ischemică, iar acest produs a fost scos de pe piaţă în 2004. Inhibitorii COX-2 nu au aceleaşi efecte benefice ca şi aspirina în prevenirea evenimentelor trombotice cardiovasculare.

O PROIECTAREA MEDICAMENTELOR EICOSANOIDE

Capacitatea de a valorifica cu succes efectele biologice extrem de puternice ale diferitelor eicosanoide pentru a dezvolta noi agenţi terapeutici pare în prezent o promisiune neîndeplinită pentru chimiştii medicinali. Deşi aceste substanţe naturale sunt efectori foarte puternici ai diferitelor funcţii biologice, utilizarea lor ca medicamente a fost îngreunată de următorii factori: (a) complexitatea lor chimică şi relativa instabilitate, care au limitat, într-o oarecare măsură, producţia şi formularea lor pe scară largă pentru testele clinice; (b) susceptibilitatea lor la degradarea rapidă in vivo (Fig. 26.3), ceea ce limitează timpul lor de înjumătăţire bioactiv efectiv; şi (c) tendinţa lor de a afecta diverse ţesuturi (în special tractul gastrointestinal, care poate duce la greaţă şi vărsături severe) dacă intră în circulaţia sistemică, chiar şi în cantităţi mici. Se recomandă întotdeauna prudenţă la utilizarea analogilor de prostaglandine la femeile aflate la vârsta fertilă, din cauza potenţialului lor de a induce contracţia dramatică a muşchilor uterini, care poate duce la avort spontan.

Au fost folosite mai multe abordări pentru a depăşi aceste dificultăţi. În primul rând, au fost sintetizaţi analogi structurali ai anumitor eicosanoizi care sunt mai rezistenţi la degradarea

chimică şi metabolică, dar menţin, în mare măsură, o activitate biologică dezirabilă. Deşi producţia comercială şi formularea pot fi facilitate de această abordare, potenţa biologică a acestor analogi este de obicei redusă cu câteva ordine de mărime. De asemenea, efectele secundare sistemice pot deveni supărătoare din cauza distribuţiei tisulare mai largi, ca urmare a timpului de înjumătăţire biologic crescut.

Alterările structurale ale eicosanoizilor au vizat în primul rând reducerea sau eliminarea metabolismului foarte rapid al acestor substanţe puternice la metaboliţi relativ inactivi (vezi Fig. 26.3). Câţiva analogi sunt prezentaţi în Tabelul 26.3 pentru a ilustra abordările care au condus la medicamente eicosanoide potenţial utile. Metilarea la poziţia 15 sau 16 va elimina sau reduce oxidarea fragmentului esenţial de 15-(5)-alcool. Esterificarea funcţiei acidului carboxilic poate afecta caracteristicile de formulare sau de absorbţie ale eicosanoidului, în timp ce enzimele esterază din fluxul sanguin sau ţesuturi ar fi de aşteptat să regenereze rapid agentul terapeutic activ. În mod oarecum surprinzător, având în vedere cerinţele configuraţionale restrictive la centrele natural asimetrice, diverşi substituenţi hidrofobi (inclusiv inele fenil) pot înlocui lanţurile alchil saturate, cu reţinerea bioactivităţii.

O a doua abordare majoră a avut ca scop eliberarea agentului dorit, fie un eicosanoid natural, fie un analog modificat, la un loc de acţiune localizat printr-o metodă de administrare controlată. Metoda exactă de administrare poate varia în funcţie de locul de acţiune dorit (de exemplu, uter, stomac, plămân), dar a inclus aerosoli şi supozitoare aplicate local, formulări de gel sau complexe de ciclodextrină. Dezvoltarea comercială recentă a derivaţilor de tip prostaglandină PGF pentru utilizare în ochi pentru a scădea presiunea intraoculară (PIO) în glaucom (discutate la „Prostaglandine pentru uz oftalmic”) se bazează pe efectele lor terapeutice puternice, împreună cu distribuţia lor limitată din acest loc de administrare.23

Figura 26.3 • Degradarea eicosanoidului.

TABELUL 26.3 Analogii de prostaglandine aflati în cercetare ca liganzi receptori şi viitori candidaţi la medicamente

Butaprost

Ligandul receptorului EP2

Liganzii receptorului DP

Cicaprost

Ligand IP-receptor

HO HO

Enprostil (Roche)

Terapia antiulceroasă a ligandului receptorului EP3

Enisoprost (Searle)

Statut orfan: toxicitate ciclosporină

Gemeprost (Cervagem de Ono Abortifacient

Produse farmaceutice)

S-145

Ligand receptorului TP

SQ-29548

Ligand receptorului TP

Sulprostone (Glofil Banca Dati Sanitaria Farmaceutical)

Ligand receptorului EP Oxitoxic

HO

U-46619

Ligand receptorului TP

O RECEPTORI EICOSANOIDI

O altă abordare a dezvoltării de noi terapii bazate pe activităţile biologice cunoscute ale prostaglandinelor şi leucotrienelor necesită caracterizarea receptorilor de ţesut natural pentru aceşti agenţi. O cunoaştere aprofundată a distribuţiei tisulare (localizării) unor astfel de receptori şi a caracteristicilor lor de legare ar permite proiectarea agoniştilor sau antagoniştilor specifici receptorului, care ar putea să nu posede aceleaşi limitări ca eicosanoizii naturali, dar ar putea afecta totuşi funcţia tisulară.24

A fost publicată o descriere istorică excelentă a izolării şi caracterizării receptorilor prostanoizi25; şi, este disponibilă o trecere în revistă a dezvoltărilor în acest domeniu.12 Practic, receptorii prostanoizi sunt identificaţi prin agonistul eicosanoid primar (de exemplu, DP, EP, IP şi TP), deşi a fost necesară o subclasificare a receptorilor PGE (de exemplu, EPi, EP2 EP3 şi EP4) şi recent au fost propuse DP1 şi DP2 separate. De fapt, au fost propuse şi subtipuri de receptor EP3 (EP3A EP3B EP3C EP3D) şi receptor TP (TPa_TP^). Caracterizarea completă a receptorilor (şi subtipurilor) include localizarea ţesutului, efectul biologic produs, mecanismul de transducţie a semnalului celular, sensibilitatea la inhibitor,

structura proteinei şi originea genetică. Nu toţi receptorii sau subtipurile au fost complet caracterizaţi în acest fel, dar recent s-au înregistrat progrese semnificative către acest obiectiv. Tabelul 26.4 indică caracteristicile receptorilor prostanoizi identificaţi până acum.

Deşi studiile asupra receptorilor au necesitat utilizarea unor specii non-umane (în principal, şoarece, dar şi şobolan, vacă, oaie şi iepure), a fost observată o corelaţie ridicată a omologiei structurale a subtipurilor de receptor între specii (aproximativ 80%-90%), în timp ce omologia structurală între subtipurile de receptor este relativ scăzută (30%-50%). Cu toate acestea, se crede că toţi receptorii prostanoizi aparţin unei superfamilii de receptori „de tip rodopsina" care funcţionează prin mecanisme de transducţie cuplate cu proteina G. Sunt propuse trei clase generale de receptori prostanoizi12: (a) relaxanţi, incluzând DP, EP2, EP4 şi IP, care promovează relaxarea muşchilor netezi prin creşterea nivelurilor intracelulare de adenozin monofosfat ciclic (cAMP); (b) contractile, inclusiv EPi FP şi TP, care promovează contracţia muşchilor netezi prin mobilizarea ionilor de calciu; şi (c) inhibitor, cum ar fi EP3, care previne contracţia muşchilor netezi prin scăderea nivelurilor de cAMP intracelular. Deşi caracterizarea structurală şi funcţională a receptorilor prostanoizi a permis identificarea şi diferenţierea liganzilor receptorilor selectivi (Tabelul 26.3) (atât agonişti, cât şi antagonişti), distribuţiile tisulare suprapuse şi mecanismele comune de transducţie a semnalului prezintă obstacole formidabile în dezvoltarea unor terapii farmacologice specifice.

O SUPLIMENTE DE ACID GRAS ESENTIAL DISPONIBILE COMERCIAL

Lovaza (esteri etilici ai omega-3-acizilor) este disponibil de la Reliant Pharmaceuticals numai pe bază de reţetă. Cunoscut anterior sub numele de Omacar, acest amestec de esteri etilici ai acizilor graşi omega-3 este recomandat pentru a reduce nivelurile sanguine foarte mari (500 mg/dL sau mai mult) de trigliceride la adulţi. Acest produs este administrat pe cale orală şi are măsuri de precauţie similare cu utilizarea produselor disponibile fără prescripţie medicală (OTc) discutate mai jos.

Suplimentele de acizi graşi OTC (capsule cu ulei de peşte) sunt disponibile pe scară largă ca amestecuri de PUFA omega-3 care conţin predominant DHA şi EPA. Menţiunea terapeutică principală pentru aceste produse este îmbunătăţirea sănătăţii cardiovasculare, cu toate acestea, alte menţiuni de sănătate pentru aceste produse sunt cuprinzătoare şi pot fi nefondate. A fost publicată o listă cuprinzătoare de revendicări şi referinţe la dovezi de susţinere.26 Doza zilnică minimă recomandată pentru aceste produse este de 500 mg DHA şi EPA combinate. Dozele sugerate pentru indicaţii specifice pot fi de 2 până la 3 ori acest nivel. Vitamina E antioxidantă naturală poate fi inclusă în acestea

produse ca supliment nutritiv „conservant" sau cobeneficial. La doze mai mici recomandate, efectele secundare sunt, în general, minime (adică, gust de peşte sau eructaţie; diaree potenţială), totuşi, se recomandă prudenţă pentru pacienţii aflaţi sub tratament anticoagulant care ar putea prezenta un efect exagerat de „subţiere a sângelui" cauzat de deplasarea anticoagulantului legat de proteine în fluxul sanguin.

Carboprost Trometamina. Carboprost trometamina, 15-(S)-metil-PGF2a (Hemabate), este un derivat de prostaglandină care a fost modificat pentru a preveni oxidarea metabolică a funcţiei alcoolului cu 15 poziţii. Acest derivat poate fi administrat într-un cadru spitalicesc numai în doză de 250 pg prin injecţie intramusculară profundă pentru a induce avortul sau pentru a ameliora hemoragia postpartum severă.menţinerea permeabilităţii canalului arterios până când poate fi efectuată o intervenţie chirurgicală corectivă. Până la 80% din alprostadil circulant poate fi metabolizat într-o singură trecere prin plămâni. Deoarece apneea a fost observată la 10% până la 12% dintre nou-născuţii cu malformaţii cardiace congenitale, acest produs trebuie administrat numai atunci când asistenţa ventilatorie este disponibilă imediat. Alte reacţii adverse observate frecvent includ scăderea tensiunii arteriale, care trebuie monitorizată în timpul perfuziei; inhibarea agregării trombocitelor, ceea ce ar putea agrava tendinţele de sângerare; si diaree. Prostin VR Pediatric se oferă sub formă de soluţie sterilă în alcool absolut (0,5 mg/ml) care trebuie diluată în soluţie salină sau dextroză înainte de administrare intravenoasă. Este disponibil un preparat lipozomal (Liposome Company) pentru a prelungi timpul de înjumătăţire biologic al prostaglandinei active.

HO

Alprostadil (Caverject) este, de asemenea, disponibil în flacoane de sticlă pentru reconstituire pentru a furniza 1 ml de soluţie care conţine fie 10, fie 20 jug/ml pentru injectare intercavernosă peniană pentru a diagnostica sau corecta disfuncţia erectilă în anumite cazuri de impotenţă. Disponibilitatea medicamentelor administrate oral pentru a trata disfuncţia erectilă a redus utilizarea terapeutică a acestui agent.

Prostaglandina E1 Ciclodextrină. Acest complex polizaharidic ciclic al PGE1 (Vasoprost) este disponibil ca medicament orfan pentru tratamentul bolii ocluzive arteriale periferice severe atunci când nu sunt indicate grefele sau angioplastia. Complexarea cu ciclodextrină este utilizată pentru a îmbunătăţi solubilitatea în apă şi pentru a reduce inactivarea metabolică rapidă.

Misoprostol. Misoprostolul, (16-(Ă,S)-metil-16-hidroxi)-PGE1, esterul metilic (Cytotec), este un analog de prostaglandin modificat care prezintă efecte antisecretorii şi gastro-protectoare gastrice puternice atunci când este administrat oral. Misoprostolul se administrează oral sub formă de tablete în doză de 100 până la 200 pg de 4 ori pe zi pentru a preveni ulceraţia gastrică la persoanele susceptibile care iau AINS. Misoprostol este combinat cu AINS diclofenac (Voltaren) într-un produs analgezic (Arthrotec de Pharmacia), care este potenţial sigur pentru terapia antiartritică pe termen lung. Acest derivat de prostaglandină trebuie în mod absolut evitat de către femeile însărcinate din cauza potenţialului său de a induce avortul. De fapt, utilizarea combinată a metotrexatului intramuscular şi a misoprostolului intravaginal a fost

susținută a fi o metodă sigură și eficientă, neinvazivă pentru întreruperea timpurii a sarcinii.27

HO

Lubiprostona. Acest produs este comercializat ca Amitiza de către Sucampo Pharmaceuticals, Inc. și Takeda Pharmaceuticals America, Inc. pentru a ameliora constipația cronică idiopatică la adulți. Doza orală recomandată este de 24 pg de 2 ori pe zi cu alimente. Precauțiile și efectele secundare sunt similare cu cele pentru alte produse derivate din prostaglandine.

Prostaciclina (PGI2). Comercializat ca sare de sodiu (epoprostenol; Flolan de GlaxoSmithKline), acest produs se administreaza prin perfuzie continua a unei solutii preparate recent (in 48 de ore) pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare primare (HPP). Stabilitatea chimică a acestui compus în soluție apoasă este limitată, iar timpul de înjumătățire biologică este mai mic de 6 minute. Efectul puternic vasodilatator, antiagregator plachetar și efectul antiproliferator al mușchilor netezi vasculari al acestui eicosanoid natural produc un efect terapeutic dramatic, dar de scurtă durată la pacienții cu PPH. Deoarece administrarea continuă neîntreruptă a medicamentului cu o pompă portabilă de perfuzie este necesară pentru a preveni simptomele hipertensiunii pulmonare de rebound, distribuția acestui produs este restricționată.28

Iloprost. Acest derivat mai stabil din punct de vedere chimic și biologic al prostaciclinei este disponibil sub formă de soluție (10 ^g/mL) pentru inhalare nazală (Ventavis by Actelion) printr-un dispozitiv de inhalare calibrat cu precizie pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP). Pacienții inhalează 6 până la 8 pufuri de iloprost aerosol la fiecare 2 până la 3 ore pentru a produce un efect vasodilatator direct asupra vaselor de sânge pulmonare, scăzând astfel rezistența vasculară. Efectele secundare ale tusei, înroșirii feței, durerilor de cap și ale maxilarului au fost raportate cel mai frecvent.

O PROSTAGLANDINE PENTRU

UTILIZARE OFTALMICĂ

Mai mulți analogi de prostaglandine au apărut recent pe piață pentru tratamentul glaucomului cu unghi deschis sau al hipertensiunii oculare la pacienții care nu au beneficiat

de alte terapii disponibile. Aceste produse sunt comercializate ca soluţii sterile pentru utilizare în ochi (după cum este indicat). Se presupune că fiecare dintre aceşti agenţi scad IOP prin stimularea receptorilor FP pentru a deschide calea uveoscleral, crescând astfel fluxul de ieşire a umorii apoase. Reacţiile adverse care apar frecvent pentru acest grup de produse includ hiperemia conjunctivală, creşterea pigmentării şi creşterii genelor, prurit ocular şi pigmentare crescută a irisului şi a pleoapelor. Lentilele de contact trebuie îndepărtate în timpul şi după (15 minute) administrarea acestor produse.

Bimatoprost (Lumigan) este furnizat ca o soluţie oftalmică sterilă 0,03% în dimensiuni de 2,5 şi 5,0 ml. Doza recomandată de bimatoprost este limitată la o picătură în ochiul afectat o dată pe zi, seara. Utilizarea sporită poate reduce efectul său benefic. Dacă este utilizat concomitent cu alte medicamente care scad IOP, o perioadă de aşteptare de 5 minute trebuie să separe administrările.

Latanoprost (Xalatan) este disponibil sub formă de soluţie oftalmică sterilă 0,005% într-o sticlă dozatoare de 2,5 ml. Latanoprost este, de asemenea, comercializat ca un produs oftalmic combinat cu agentul blocant adrenergic ^8, timolol, care aparent îmbunătăţeşte scăderea PIO prin scăderea producţiei de umoare apoasă. Precauţiile şi efectele secundare sunt similare cu cele ale altor prostanoizi oftalmici.

Travoprost (Travatan şi Travatan-Z) este furnizat ca o soluţie oftalmică sterilă de 2,5 sau 5,0 ml, 0,004%, într-un recipient de 4,0 sau 7,5 ml. Travoprost este considerat a fi cel mai puternic şi cel mai specific analog FP din această categorie de produse.29 Precauţiile şi efectele secundare sunt similare cu cele date anterior.

Unoprostone (Rescula) este furnizat sub formă de soluţie oftalmică sterilă 0,15%. Unoprostone este oarecum neobişnuit prin faptul că este un analog PGF2a docosanoid (22 de atomi de carbon) comercializat ca ester izopropilic. Alcoolul natural cu 15 poziţii este oxidat la cetonă aşa cum ar fi de aşteptat să apară in vivo. Precauţiile şi efectele secundare sunt similare cu cele date anterior.

O UTILIZĂRI VETERINARE ALE PROSTANOIDELOR

Deoarece McCracken şi colegii30 au demonstrat că PGF2a acţionează ca un hormon la oi pentru a induce dezintegrarea corpului galben (luteoliză), sărurile acestei prostaglandine şi diferiţi analogi au fost comercializate pentru a induce sau sincroniza estrul la animalele de rasă. Această procedură permite însămânţarea artificială a multor animale în timpul unei perioade de însămânţare. Următoarele două produse sunt în prezent disponibile în acest scop.

Cloprostenol de sodiu. Cloprostenolul de sodiu (Estrumate) este disponibil sub formă de sare de sodiu de la Bayer Agricultural Division sau Bayvet Division of Miles Laboratory sub formă de soluție apoasă care conține 250 mg/mL.

Dinoprost Trimetamină. Dinoprost trimetamină (Lutalyse) comercializată de Upjohn Veterinary este o soluție apoasă cu pH echilibrat de sare de trimetilamoniu a PGF2a (5 mg/mL).

O EICOSANOIDE ÎN DEZVOLTAREA CLINICĂ PENTRU TRATAMENTUL UMANILOR

Numeroși analogi de prostaglandine sunt investigați pentru tratamentul bolilor umane (vezi Tabelul 26.3). Eforturile sunt concentrate în domeniile gastroprotecției precum terapia antiulceroasă, controlul fertilității, dezvoltarea tromboliticelor (de exemplu, inhibitori ai prostaciclinei sau tromboxan sintetazei) pentru tratarea bolilor cerebrovasculare sau coronariene și dezvoltarea antiastmaticilor prin modularea căii lipoxigenazei. Cu toate acestea, aplicarea viitoare a eicosanoidelor în tratamentul cancerului, hipertensiunii sau tulburărilor sistemului imunitar nu poate fi exclusă. Astfel, deși progresul în acest domeniu a fost lent, utilizarea extinsă a eicosanoizilor sau analogilor eiconsanoizi ca agenți terapeutici în viitor este aproape asigurată.

De ce enzima inițială din cascada acidului arahidonic este numită ciclooxigenază?

Numiți trei categorii majore de mediatori chimici foarte puternici ai proceselor biologice produse de cascada acidului arahidonic.

Ce proprietăți chimice și biologice ale prostaglandinelor naturale cauzează dificultăți în dezvoltarea produselor medicamentoase comerciale de succes derivate din acest grup?

Numiți mai multe clase de produse medicamentoase terapeutice, care își oferă efectele benefice prin interferența cu cascada acidului arahidonic.

De ce toate produsele medicamentoase prostanoide sunt strict contraindicate în tratamentul femeilor aflate la vârsta fertilă?

Ce anume defect congenital poate fi tratat cu succes folosind PGEi?

Numiţi cei doi acizi graşi omega-3, care sunt de obicei prezenţi în cele mai mari concentraţii în formulările de suplimente nutritive fără prescripţie medicală?

Ce boală oculară poate fi tratată cu succes prin administrarea locală a unei soluţii diluate de analogi PGF2?

Lubiprostone (Amitiza) este recomandat pentru tratamentul ce afecţiuni bazate pe efectul natural al prostaglandinelor de a stimula puternic contracţia muşchilor netezi din tractul gastro-intestinal?

De ce nesaturarea crescută (mai multe legături duble) creşte uşurinţa oxidării pentru acizii graşi cu lanţ lung?

REFERINȚE

Kurzrok, R. şi Lieb, C.: Proc. Soc. Exp. Biol. 28:268, 1931.

von Euler, SUA: J. Physiol. (Londra.) 88:213, 1937.

Bergstrom, S., şi colab.: Acta Chem. Scand. 16:501, 1962.

Nicolaou, KC şi Petasis, NA: În Willis, AL (ed.). Manual de eicosanoide, prostaglandine şi lipide înrudite, voi. I, partea B. Boca Raton, FL, CRC Press, 1987, pp. 1-18.

Flower, RJ, Blackwell, GJ şi Smith, DL: În Willis, AL (ed.). Manual de eicosanoide, prostaglandine şi lipide înrudite, voi. II. Boca Raton, FL, CRC Press, 1989, p. 35-46.

Parnham, MJ, Day, RO şi Van den Berg, WB: Agents Actions 41:C145-C149, 1994.

Van der Donk, WA, Tsai, AL şi Kulmacz, RJ: Biochemistry 41:15451-15458, 2002.

Smith, WL, Dewitt, DL şi Garavito, RM: Annu. Rev. Biochim. 69:145-182, 2000.

Vane, JR, Bakhle, YS şi Botting, RM: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 38:97-120, 1998

Smith, WL: Curr. Opinează. Cell Biol. 17:174-182, 2005.

Kang, YJ, Mbonye, UR, DeLong, CJ şi colab.: Prog. Lipid Res. 46:108-125, 2007.

Narumiya, S., Sugimoto, Y. şi Ushikubi, F.: Physiol. Rev. 79:1193-1226, 1999.

Kuhn, H.: Prostaglandine Other Lipid Mediat. 62:255-270, 2000.

Szczeklik, A.: Adv. Prostaglandine Tromboxan Leucot. Res. 22:185-198, 1994.

Friesen, RW şi Riendeau, D.: În Doherty, AM (ed.). Annu. Rep. Med. Chim. 40:199-214, 2005.

Lands, WEM, Jr.: Trends Pharmacol. Sci. 1:78, 1981.

Roma, LH, and Lands, WEM: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 72:4863, 1975.

Higgs, GA, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 84:1417, 1987.

Hanel, AM şi Lands, WE: Biochim. Pharmacol. 31:3307, 1982.

Kuehl, FA, et al.: În Ramwell, P. (ed.). Inhibitori de sintetază de prostaglandină: noi aplicaţii clinice. New York, Alan R. Liss, 1980, p. 73-86.

Cryer, B. şi Feldman, M.: Am. J. Med. 104:413-421, 1998.

Warner, TD, Giuliano, F., Vojnovic, I., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 96:7563-7568, 1999.

Susanna, R., Jr., Giampani, J., Borges, AS, şi colab.: Opthalmology 108:259-263, 2001.

Medina, JC, and Liu, J.: In Wood, A. (ed.). Annu. Rep. Med. Chim. 41:221-235, 2006.

Coleman, RA, Smith, WL şi Narumiya, S.: Pharmacol. Rev. 46:205-229, 1994.

Ulbricht, CE şi Basch, EM (eds.): Natural Standards Herb and Supplement Reference: Evidence-Based Clinical Reviews. St. Louis, MO, Elsevier Mosby, 2005, pp. 267-301.

Hausknecht, RV: N. Engl. J. Med. 333:537-540, 1995.

A.m. J. Health Syst. Farmacia. 53:976, 982, 1996.

Sharif, NA, Davis, TL şi Williams, GW: J. Pharm. Pharmacol. 51:685-694, 1999.

McCracken, JA, şi colab.: Nature 238:129, 1972.

LECTURĂ SELECTATĂ

Batt, DG: Inhibitori de 5-lipoxigenază şi activităţile lor antiinflamatorii. Prog. Med. Chim. 29:1-63, 1992.

Chandra, RK (ed.): Efectele peştelui şi uleiurilor de peşte asupra sănătăţii. St. John's, Newfoundland, ARTS Biomedical Publishers and Distributors, 1989.

Edqvist, LE şi Kindahl, H. (eds.): Prostaglandine în reproducerea animalelor. New York, Elsevier, 1984.

Fukushima, M.: Activităţile biologice şi mecanismele de acţiune ale PGJ2 şi ale compuşilor înrudiţi: o actualizare. Prostaglandine Leukot. Esent. Fatty Acids 47:1-12, 1992.

Gryglewski, RJ, and Stock, G. (eds.): Prostacyclin and Its Stable Analogue Iloprost. New York, Springer-Verlag, 1987.

Pace-Asciak, CR: Spectrele de masă ale prostaglandinelor şi ale produselor înrudite. Adv. Prostaglandine Tromboxan Leucot. Res. 18:1-565, 1989.

Rainsford, KD: Medicamente antiinflamatorii şi antireumatice, vol. 1-3. Boca Raton, FL, CRC Press, 1985.

Robinson, HJ şi Vane, JR (eds.): Prostaglandin Synthetase Inhibitors. New York, Raven Press, 1974.

Thaler-Dao, H., dePaulet, AC şi Paoletti, R.: Icosanoids and Cancer. New York, Raven Press, 1984.

Vane, JR, şi O'Grady, J. (eds.): Therapeutic Applications of Prostaglandins. Boston, Edward Arnold, 1993.

Proteine, enzime şi hormoni peptidici

STEPHEN J. CUTLER ŞI HORACE G. CUTLER

aplicat practic la studiul interacţiunilor medicament-receptor. Prin urmare, este inclusă o introducere de bază în enzime.

Acest capitol descrie rolul pe care îl joacă proteinele umane, enzimele şi peptidele în reglarea sistemului mamiferelor. Susţine faptul că proteinele joacă un rol critic în mecanismele biologiei moleculare şi rolul pe care îl joacă componentele celulare în fiziologia umană. Aceasta, la rândul său, nu serveşte doar la dezvoltarea proteinelor naturale ca agenţi terapeutici, ci şi la dezvoltarea de noi congeneri sintetici şi derivaţi genetici. Pentru ca farmaciştii să fie buni practicieni, este necesar să înţeleagă modul în care proteinele influenţează funcţia fiziologică normală, precum şi modul în care pot fi utilizate în manipularea bolilor.

Proteinele sunt esenţiale pentru toată materia vie şi îndeplinesc numeroase funcţii ca componente celulare. Evenimentele celulare fundamentale sunt catalizate de proteine numite enzime, în timp ce alte proteine servesc ca constituenţi arhitecturali ai protoplasmei şi membranelor celulare. Cele mai importante sunt clasele de hormoni care sunt caracterizate ca proteine sau compuşi asemănători proteinelor datorită structurii lor polipeptidice.

Chimia proteinelor, esenţială pentru înţelegerea mecanismelor biologiei moleculare şi a modului în care componentele celulare participă la fiziologie, este, de asemenea, cheia

pentru anumite aspecte ale chimiei medicinale. O examinare a naturii chimice a proteinelor explică acţiunea acelor agenţi medicinali care sunt proteine sau compuşi asemănători proteinelor şi elucidează proprietăţile lor fizico-chimice şi biochimice. Aceasta, la rândul său, se referă la mecanismele lor de acţiune. În plus, în chimia medicinală, interacţiunile medicament-receptor sunt direct legate de relaţiile structură-activitate (SAR) şi ajută la procesul de proiectare raţională a medicamentelor. Receptorii de medicamente sunt consideraţi a fi macromolecule, dintre care unele par a fi proteine sau asemănătoare proteinelor.

Tehnologia ADN-ului recombinant (rDNA)1 a avut un impact dramatic asupra capacităţii noastre de a produce proteine şi polipeptide complexe identice structural cu cele găsite in vivo. Multe dintre proteinele sau polipeptidele endogene au prezentat proprietăţi neurotransmiţătoare şi hormonale care reglează diferite procese fiziologice importante. Produsele tehnologice derivate din ADNr utilizate în prezent sunt discutate în acest capitol.

Deşi acest capitol trece în revistă chimia medicinală a proteinelor, include unele enzime, nu numai pentru că multe medicamente afectează sistemele enzimatice şi invers, ci şi pentru că au fost descoperite descoperiri de bază în enzimologie.

Hidrolizate de oproteine

În terapie, agenţii care afectează volumul şi compoziţia fluidelor corporale includ diferite clase de produse parenterale. În mod ideal, ar fi de dorit să existe lichide parenterale disponibile care să ofere calorii adecvate şi proteine şi lipide importante pentru a imita, cât mai aproape posibil, o dietă adecvată. Din păcate, nu este cazul. De obicei, se administrează intravenos suficienţi carbohidraţi pentru a preveni cetoza şi, în unele cazuri, este necesar să se furnizeze surse suplimentare de carbohidraţi pe cale venoasă pentru a reduce risipa de proteine. Sursele de proteine sunt puse la dispoziţie sub formă de hidrolizate de proteine, iar acestea pot fi administrate pentru a induce un echilibru favorabil.

Deficienţele de proteine din alimentaţia umană sunt uneori tratate cu hidrolizate de proteine. Lipsa proteinelor adecvate poate rezulta din mai multe afecţiuni, dar problema nu este întotdeauna uşor de diagnosticat. Deficienţa poate fi cauzată de un aport alimentar insuficient, solicitări temporar crescute (ca în sarcină), digestie sau absorbţie afectată, disfuncţie hepatică, catabolism crescut sau pierdere de proteine şi aminoacizi (de exemplu, în febră, leucemie, hemoragie, intervenţie chirurgicală, arsuri, fracturi sau şoc).

Hidrolizat de proteine. Hidrolizatul proteic este o soluţie de aminoacizi şi oligopeptide cu catenă scurtă care reprezintă echivalentul nutritiv aproximativ al cazeinei, lactalbuminei, plasmei, fibrinei sau altei proteine adecvate din care este derivat prin metode acide, enzimatice sau alte metode hidrolitice. Poate fi modificat prin îndepărtarea parţială şi restaurarea sau adăugarea unuia sau mai multor aminoacizi. Poate conţine dextroză sau alt carbohidrat potrivit pentru perfuzie intravenoasă. Nu

mai puţin de 50% din azotul total prezent este sub formă de azot a-amino. Este un lichid transparent gălbui până la roşu-chihlimbar, cu un pH de 4 până la 7.

Preparatele parenterale sunt utilizate pentru a menţine un echilibru pozitiv de azot la pacienţii care prezintă interferenţe cu ingestia, digestia sau absorbţia alimentelor. Pentru astfel de pacienţi, materialul care trebuie injectat trebuie să fie neantigenic şi să nu conţină pirogeni sau peptide cu greutate moleculară mare. Injectarea poate duce la reacţii adverse, cum ar fi greaţă, vărsături, febră, vasodilataţie, dureri abdominale, spasme şi convulsii, edem la locul injectării, flebită şi tromboză. Uneori, aceste reacţii sunt cauzate de curăţenia inadecvată sau administrarea prea rapidă.

0 SOLUŢII DE AMINOACIDE

Soluţiile de aminoacizi conţin un amestec de aminoacizi cristalini esenţiali şi neesenţiali, cu sau fără electroliţi (de exemplu, Aminosyn, ProcalAmine, Travasol, Novamine). Deşi studiile orale au arătat o comparaţie între hidrolizatele de proteine şi dietele cu aminoacizi liberi2, hidrolizatele proteice sunt înlocuite cu soluţii cristaline de aminoacizi pentru administrare parenterală, deoarece aminoacizii liberi sunt utilizaţi mai eficient decât peptidele produse prin scindarea enzimatică a hidrolizatelor de proteine.3

0 PROTEINE ŞI COMPUŞI ASEMENI PROTEINELOR

Chimia proteinelor este complexă, cu multe faţete neînţelese complet. Structura proteinelor este de obicei studiată în chimia organică de bază şi, într-o măsură mai mare, în biochimie, dar în scopul acestui capitol sunt rezumate unele dintre subiectele mai importante, cu accent pe relaţiile cu chimia medicinală. S-au făcut multe progrese în înţelegerea caracteristicilor mai sofisticate ale structurii proteinelor4 şi a corelaţiei sale cu proprietăţile fizico-chimice şi biologice. Odată cu sinteza totală a ribonucleazei în 1969, noi abordări ale studiului SAR printre proteine au implicat sinteza proteinelor modificate.

Multe tipuri de compuşi importanţi în chimia medicinală sunt clasificate structural ca proteine, inclusiv enzime, antigeni şi anticorpi. Numeroşi hormoni sunt proteine cu masă moleculară relativ scăzută şi astfel sunt numiţi proteine simple. În mod fundamental, toate proteinele sunt compuse din unul sau mai multe lanţuri polipeptidice; adică nivelul organizatoric primar al structurii proteinei este lanţul polipeptidic (poliamidă) compus din aminoacizi naturali legaţi unul de celălalt prin legături amidice (Fig. 27.1). Proprietăţile fizico-chimice şi biologice specifice ale proteinelor depind nu numai de natura aminoacizilor specifici şi de secvenţa acestora în cadrul lanţului polipeptidic, ci şi de caracteristicile conformaţionale.

Caracteristicile conformaţionale ale structurii proteinelor

După cum sa menţionat, lanţul polipeptidic este considerat a fi nivelul primar al structurii proteinei, iar plierea lanţurilor polipeptidice într-o structură specifică spiralată este

menţinută prin interacţiuni de legare de hidrogen (intramoleculare) (Fig. 27.2). Modelul de pliere este nivelul secundar al structurii proteinei. Legăturile de hidrogen intramoleculare implică oxigenii parţial negativi ai grupărilor carbonil amidice şi hidrogenii parţial pozitivi ai amidei -NH. Factori suplimentari, cum ar fi legarea ionică între grupările încărcate pozitiv şi negativ şi legăturile disulfurice, ajută la stabilizarea acestor structuri pliate.

Dispunerea şi interplierea lanţurilor spiralate în straturi determină nivelurile terţiare şi superioare ale structurii proteinelor. Un astfel de caracter conformaţional final este determinat de diferite tipuri de interacţiuni, în primul rând forţe hidrofobe şi, într-o oarecare măsură, legături de hidrogen şi împerecherea ionilor.4,5 Forţele hidrofobe sunt implicate în multe fenomene biologice asociate cu structura şi interacţiunile proteinelor.6 Lanţurile laterale (grupurile R) ale

Figura 27.1 • Reprezentarea schematică a unui lanţ polipeptidic complet extins cu lungimile legăturilor şi unghiurile de legătură derivate din structurile cristaline şi alte dovezi experimentale. (Din Corey, RB şi Pauling, L.: Proc. R. Soc. Lond. Ser. B 141:10, 1953.)

diferiţi aminoacizi au fragmente de hidrocarburi care sunt hidrofobe şi au tendinţa minimă de a se asocia cu moleculele de apă, în timp ce moleculele de apă sunt puternic asociate prin legături de hidrogen. Astfel de grupări hidrofobe R tind să se apropie una de alta, cu excluderea moleculelor de apă, pentru a forma „legături" între diferite segmente ale lanţului sau între diferite lanţuri. Acestea sunt adesea denumite legături hidrofobe, forţe hidrofobe sau interacţiuni hidrofobe.

Studiul structurii proteinelor a necesitat mai multe metode fizico-chimice de analiză.4 Spectrofotometria ultravioletă a fost aplicată la evaluarea modificărilor conformaţionale pe care le suferă proteinele. Modificările conformaţionale pot fi investigate prin reprezentarea directă a diferenţei de absorbţie a proteinei în diferite seturi de condiţii.

Analiza cu raze X a fost cea mai utilă în elucidarea structurilor mai multor proteine (de exemplu, mioglobulina şi lizozima). Determinările absolute ale conformaţiei şi conţinutului elicoidal pot fi făcute prin analiza de difracţie cu raze X. Rotaţia optică a proteinelor a fost, de asemenea, studiată fructuos. Rotaţiile specifice ale proteinelor sunt întotdeauna negative, iar schimbările extreme ale pH-ului (când proteina este în soluţie) şi condiţiile care favorizează denaturarea (soluţii de uree, temperaturi crescute) tind să sporească rotaţia optică negativă. În consecinţă, se crede că modificările de rotaţie sunt cauzate de modificări conformaţionale (adică, modificări ale structurii proteinei la nivelurile secundare şi superioare de organizare). Dispersia optică rotativă a fost, de asemenea, utilizată pentru a studia modificările conformaţionale şi diferenţele dintre proteinele globulare. În plus, metodologia dicroismului circular a fost implicată în studiile structurale. Forma şi mărimea curbelor de dispersie rotativă şi a spectrelor circulare de dicroism sunt foarte sensibile la

modificări conformaţionale; astfel, se pot analiza efectele inhibitorilor enzimatici asupra conformaţiei. Studiile structurale au inclus investigarea structurilor terţiare ale proteinelor în rezonanţa magnetică nucleară de înaltă frecvenţă (RMN).7,8 Spectroscopia RMN a fost de folos în studiul interacţiunilor dintre moleculele medicamentului şi proteinele, cum ar fi enzimele, proteolipidele şi altele. RMN a fost aplicat la studiul legării analogilor de atropină la acetilcolinesterază9 şi interacţiunile care implică liganzi colinergici şi electroplaxul creierului de muscă domestică şi torpilă10.

Factori care afectează structura proteinelor

Condiţiile care promovează hidroliza legăturilor amidice afectează structura proteinei (vezi sub „Hidrolizate de proteine" anterior în acest capitol). Conformaţia foarte ordonată a unei proteine poate fi dezorganizată (fără hidroliza legăturilor amidice), iar în acest proces, activitatea biologică a proteinei se pierde. Acest proces, numit în mod obişnuit denaturare, implică desfăşurarea lanţurilor polipeptidice, pierderea conformaţiei native a proteinei şi dezorganizarea structurii ordonate unic, fără scindarea legăturilor covalente (de exemplu, albumină de ou gătită). Ruperea legăturilor disulfurice native este de obicei considerată o mai mare

schimbare extinsă şi drastică decât denaturarea. Criteriile pentru detectarea denaturării implică detectarea grupărilor -SH, imidazol şi -NH2 mascate anterior; solubilitate scăzută; susceptibilitate crescută la acţiunea enzimelor proteolitice; scăderea constantă a difuziei şi creşterea vâscozităţii soluţiei de proteine; pierderea activităţii enzimatice dacă proteina este o enzimă; şi modificarea proprietăţilor antigenice.

Purificare şi clasificare

S-ar putea spune că este de modă veche să se clasifice proteinele în conformitate cu următorul sistem, deoarece s-au făcut atât de multe progrese în înţelegerea structurii proteinelor. Cu toate acestea, o schiţă a acestui sistem de clasificare este oferită deoarece termenii utilizaţi se regăsesc încă în literatura farmaceutică şi medicală. Tabelul 27.1 include clasificarea şi caracterizarea proteinelor simple. Înainte de clasificare, materialul proteic trebuie purificat cât mai mult posibil, ceea ce este o sarcină foarte dificilă. Mai multe criterii sunt utilizate pentru a determina homomolecularitatea, inclusiv cristalinitatea, solubilitatea constantă la o temperatură dată, presiunea osmotică în diferiţi solvenţi, viteza de difuzie, mobilitatea electroforetică, constanta dielectrică, analiza chimică, spectrofotometria şi cuantificarea antigenităţii. Metodologia epurării este complexă; procedurile pot implica diverse tehnici de cromatografie (coloană), electroforeză, ultracentrifugare şi altele. Cromatografia lichidă de înaltă performanţă (HPLC) a fost aplicată la separarea peptidelor (de exemplu, purificarea unor peptide hipotalamice printr-o combinaţie de metode cromatografice, inclusiv HPLC).12'13.

Proteinele conjugate conţin o componentă structurală neproteică în plus faţă de restul proteic, în timp ce proteinele simple conţin doar lanţul polipeptidic al unităţilor de aminoacizi. Nucleoproteinele sunt proteine conjugate care conţin acizi nucleici ca componente structurale. Glicoproteinele sunt proteine conjugate care conţin carbohidraţi (de exemplu, tiroglobulina). Fosfoproteinele conţin fragmente fosfat (de exemplu, cazeină). Lipoproteinele sunt purtătoare de lipide. Metaloproteinele au ceva metal legat. Cromoproteinele, cum ar fi hemoglobina sau citocromul, au o parte cromoforică.

Proprietăţile proteinelor

Clasificarea din Tabelul 27.1 se bazează pe proprietăţile de solubilitate. Proteinele fibroase sunt insolubile în apă şi foarte rezistente la hidroliză de către enzimele proteolitice; colagenii, elastinele şi keratinele sunt în această clasă. Proteinele globulare (albumine, globuline, histone şi protamine) sunt relativ solubile în apă; sunt, de asemenea, solubile în soluţii apoase care conţin săruri, acizi, baze sau etanol. Enzimele, proteinele care transportă oxigenul şi hormonii proteici sunt proteine globulare.

O altă caracteristică importantă a proteinelor este comportamentul lor amfoter. În soluţie, proteinele migrează într-un câmp electric, iar direcţia şi viteza de migrare sunt o funcţie de sarcina electrică netă a moleculei de proteine, care, la rândul său, depinde de pH-ul soluţiei. Punctul izoelectric este valoarea pH-ului la care o anumită proteină nu migrează într-un câmp electric; este o constantă pentru orice proteină dată şi poate fi folosită ca indice de caracterizare. Proteinele diferă în ceea ce priveşte viteza de migrare şi punctele lor izoelectrice. Analiza electroforetică este utilizată pentru a determina puritatea şi pentru estimarea cantitativă deoarece proteinele diferă în mobilitatea electroforetică la orice pH dat.4

Deoarece sunt ionice în soluţie, proteinele se leagă de cationi şi anioni în funcţie de pH-ul mediului. Uneori, se formează săruri complexe şi are loc precipitarea (de exemplu, acidul tricloracetic este un agent de precipitare pentru proteine şi este utilizat pentru soluţiile de deproteinizare).

Proteinele posedă proprietăţi chimice caracteristice grupurilor lor funcţionale componente, dar în starea nativă, unele dintre aceste grupuri sunt „îngropate” în structura proteinelor terţiare şi pot să nu reacţioneze uşor. Anumite proceduri de denaturare pot expune aceste funcţii şi le permit să răspundă la reactivii chimici obişnuiţi (de exemplu, o grupare expusă —NH2 poate fi acetilată de cetenă; —CO2H poate fi esterificată cu diazometan).

Teste de culoare şi diverse metode de identificare şi separare

Proteinele răspund la următoarele teste de culoare: (a) biuret, de la roz până la violet, cu un exces de alcali şi o cantitate mică de sulfat de cupru; (b) ninhidrina, de culoare albastră atunci când este fiartă cu ninhidrin (hidrat de triketohidrinden), care este intensificată de prezenţa piridinei; (c) Testul Millon pentru tirozină, o culoare roşu cărămiziu sau precipitat atunci când este fiert cu azotat de mercuric în exces de acid azotic; (d) Testul Hopkins-Cole

pentru triptofan, o zonă violetă cu o sare de acid glioxilic şi stratificată peste acid sulfuric; şi (e) testul xantoproteic, un genial

zona portocalie când o soluţie în acid azotic concentrat este stratificată sub amoniac. Aproape toţi aşa-numiţii reactivi alcaloidali vor precipita proteinele în soluţie uşor acidă.

Identificarea calitativă a aminoacizilor găsiţi în proteine şi alte substanţe a fost simplificată mult prin aplicarea tehnicilor cromatografice pe hârtie la hidrolizatul adecvat al proteinelor şi al substanţelor înrudite. Tehnicile de degradare a membrelor terminale pentru detectarea aranjamentelor secvenţiale ale reziduurilor de aminoacizi din polipeptide (proteine, hormoni, enzime etc.) au fost dezvoltate într-un grad atât de mare cu ajutorul cromatografiei pe hârtie, încât pot fi utilizate mostre foarte mici de polipeptide. Aceste tehnici, împreună cu metodele statistice, au condus la elucidarea secvenţelor de aminoacizi din oxitocină, vasopresină, insulină, hipertensină, glucagon, corticotropine şi altele.

Cromatografia cu schimb de ioni a fost aplicată la analiza proteinelor şi la separarea aminoacizilor. Principiile cromatografiei cu schimb de ioni pot fi aplicate la proiectarea analizoarelor automate de aminoacizi cu instrumente de înregistrare adecvate.4 Cromatografia în strat subţire uni sau bidimensională a fost utilizată pentru a realiza separări care nu sunt posibile cu cromatografia pe hârtie. O altă metodă de separare a aminoacizilor şi proteinelor implică o procedură analitică bidimensională care utilizează electroforeza într-o dimensiune şi cromatografia de partiţie în cealaltă. Aplicabilitatea HPLC a fost observată anterior.12,13

Produse

Gelatina, NF. Gelatina, NF, este o proteină obţinută prin hidroliza parţială a colagenului, un albuminoid găsit în oase, piele, tendoane, cartilaje, copite şi alte ţesuturi animale. Produsele par a fi de mare varietate, iar din punct de vedere tehnic, materia primă trebuie selectată în funcţie de scopul urmărit (Tabelul 27.2). Acest lucru se datorează faptului că colagenul este de obicei însoţit în natură de elastină şi, mai ales, de mucoizi precum condromucoid, care intră în produs în cantitate mică. Materiile prime pentru gelatina oficială şi cea folosită în general pentru alimentaţie sunt piei de viţel sau de porc şi oase. Oasele sunt mai întâi tratate cu acid clorhidric pentru a elimina compuşii de calciu şi apoi sunt digerate cu var pentru o perioadă prelungită, care solubilizează majoritatea celorlalte impurităţi. Colagenul destul de pur este extras cu apă fierbinte la un pH de aproximativ 5,5, iar soluţia apoasă de gelatină este concentrată, filtrată şi răcită până la un gel rigid. Pieile de viţel sunt tratate cam în acelaşi mod, dar celor de la porci nu li se administrează niciun tratament cu var. Produsul derivat dintr-un precursor tratat cu acid este cunoscut ca tip A şi prezintă un punct izoelectric între

TABELUL 27.2 Produse proteice importante din punct de vedere farmaceutic

pH 7 şi 9; cel pentru care este folosit alcalin este cunoscut sub numele de tip B şi prezintă un punct izoelectric între pH 4,7 şi 5. Rezistenţa minimă a gelului este oficial că o soluţie de 1%

menţinută la 0°C timp de 6 ore nu trebuie să prezinte un flux perceptibil atunci când recipientul este răsturnat.

Gelatina apare în foi, bucăţi, fulgi sau pulbere grosieră. Este alb sau gălbui, are un miros şi un gust uşor, dar caracteristic, şi este stabil în aer uscat, dar supus descompunerii microbiene atunci când este umed sau în soluţie. Este insolubil în apă rece, dar se umflă şi se înmoaie atunci când este scufundat şi absoarbe treptat de 5 până la 10 ori greutatea proprie de apă. Se dizolvă în apă fierbinte pentru a forma o soluţie coloidală; se dizolvă şi în acid acetic şi în glicerină diluată fierbinte. Gelatina este de obicei albită cu dioxid de sulf, dar medicamentul nu trebuie să aibă mai mult de 40 de părţi per milion de dioxid de sulf. Se face totuşi o condiţie pentru fabricarea capsulelor sau pilulelor, care pot avea adăugate culori certificate, pot conţine până la 0,15% dioxid de sulf şi pot avea o rezistenţă mai mică a gelului.

Gelatina este utilizată la prepararea capsulelor, în acoperirea tabletelor şi, împreună cu glicerina, ca vehicul pentru supozitoare. De asemenea, a fost folosit ca vehicul atunci când se doreşte o absorbţie lentă pentru medicamente. Când este dizolvată în apă, soluţia devine oarecum vâscoasă, iar în cazuri de şoc, aceste soluţii pot fi folosite pentru a înlocui pierderea volumului sanguin. În prezent, această înlocuire este realizată mai eficient cu plasmă de sânge, care este mai sigur de utilizat. În afecţiunile hemoragice, uneori se administrează intravenos pentru a creşte coagularea sângelui sau se aplică local pentru tratamentul rănilor.

Cea mai importantă valoare în terapie este ca aliment uşor de digerat şi adjuvant. În special, nu reuşeşte să furnizeze nici un triptofan şi lipseşte cantităţi adecvate de alţi aminoacizi esenţiali; aproximativ 60% din totalul aminoacizilor constau din glicină şi proline. Cu toate acestea, atunci când este suplimentat, este foarte util în diferite forme de malnutriţie, hiperaciditate sau ulcer gastric, convalescenţă şi diete generale ale bolnavilor. Este util în special în prepararea formulelor de lapte modificate pentru hrănirea sugarilor.

Film de gelatină, absorbabil, Farmacopeea Statelor Unite (USP). Film de gelatină, absorbabil (Gelfilm), este o peliculă de gelatină sterilă, neantigenică, absorbabilă, insolubilă în apă. Filmele gelatinoase se prepară dintr-o soluţie de combinaţie gelatină-formaldehidă special preparată, prin întindere pe plăci şi uscare la umiditate şi temperatură controlate. Filmul este disponibil sub formă de foi galben deschis, transparente, fragile, cu o grosime de 0,076 până la 0,228 mm. Deşi insolubile în apă, devin cauciucoase după ce au stat câteva minute în apă.

Burete cu gelatina, absorbabil, USP. Burete de gelatină absorbabil (Gelfoam, Surgifoam) este un burete steril, absorbabil, insolubil în apă, pe bază de gelatină, care este o matrice uşoară, aproape albă, neelastică, dură, poroasă. Este stabil la căldură uscată la 150°C timp de 4 ore. Absoarbe de 50 de ori greutatea proprie de apă sau de 45 de ori sânge integral oxalat.

Se absoarbe în 4 până la 6 săptămâni când este folosit ca burete chirurgical. Când se aplică topic pentru controlul sângerării capilare, trebuie umezit cu soluţie sterilă izotonică de clorură de sodiu sau cu soluţie de trombină.

Veninuri. Soluţie de venin de Cobra (Naja), din care au fost îndepărtate principiile hemotoxice şi proteolitice,

a fost creditat cu virtuţi datorită toxinelor sale şi a fost injectat intramuscular ca analgezic nenarcotic în doze de 1 ml/zi. Soluţia de venin de şarpe din mocasinul de apă este utilizată subcutanat în doze de 0,4 până la 1,0 ml ca hemostatic în epistaxis recurent şi purpură trombocitopenică şi ca profilactic înainte de extracţia dentară şi procedurile chirurgicale minore. Stypven, de la vipera Russell, este folosit local ca hemostatic şi ca agent tromboplastic în testul de timp de coagulare modificat de la Quick. Ven-Apis, veninul purificat şi standardizat de la albine, este furnizat în concentraţii gradate de 32, 50 şi 100 de unităţi de înţepătură de albine. Se administrează local în artrita acută şi cronică, miozită şi nevrite.

Veninul de broaşte, caerulein, izolat de broasca cu ochi roşii Agalychnis callidryas imită efectele colecistokininei şi a fost folosit în procedurile de radiografie pentru a contracta vezica biliară. În plus, sauvagina, un anxiolitic, a fost izolat din A. callidryas. În cele din urmă, bombesin, o peptidă cu 14 aminoacizi care posedă şi proprietăţi anxiolitice, a fost izolată din broasca europeană cu burtă de foc. Deşi nu este o listă completă a peptidelor izolate din broaşte, acestea oferă o perspectivă asupra mecanismelor antice de apărare pe care le posedă aceste reptile şi a posibilităţii de exploatare pentru utilizări precum analgezice, antimicrobiene (în special împotriva organismelor rezistente) şi agenţi cardiovasculari.

Nucleoproteine. Nucleoproteinele menţionate mai sus se găsesc în nucleele şi citoplasma tuturor celulelor. Ele pot fi deproteinizate prin mai multe metode. Compuşii care apar în drojdie sunt de obicei trataţi prin măcinare cu o soluţie foarte diluată de hidroxid de potasiu, adăugarea de acid picric în exces şi precipitarea acizilor nucleici cu acid clorhidric, lăsând proteina în soluţie. Acizii nucleici sunt purificaţi prin dizolvarea în hidroxid de potasiu diluat, filtrarea, acidularea cu acid acetic şi, în final, precipitarea cu un exces mare de etanol.

Nucleoproteinele găsite în nucleul celulelor eucariote includ diverse enzime, cum ar fi polimerazele ADN şi ARN (implicate în sinteza acidului nucleic), nucleaze (implicate în scindarea hidrolitică a legăturilor nucleotide), izomeraze şi altele. Nucleul celulelor eucariote conţine, de asemenea, proteine specializate, cum ar fi tubulina (implicată în formarea fusului mitotic înainte de mitoză) şi histonele. Histonele sunt proteine bogate în aminoacizii de bază arginina şi lizină, care împreună formează o pătrime din reziduurile de aminoacizi. Histonele se combină cu ADN-ul dublu elicoidal încărcat negativ pentru a forma complexe care sunt ţinute împreună prin interacţiuni electrostatice. Histonele împachetează şi ordonează ADN-ul în unităţi structurale numite nucleozomi. Datorită cantităţii enorme de cercetări asupra histonelor, cititorul este încurajat să evalueze lista „Lectură selectată” oferită la sfârşitul acestui capitol.

0 ENZIME

Proteinele care au proprietăţi catalitice sunt numite enzime (adică, enzimele sunt catalizatori biologici de natură proteică). Unele enzime au reactivitate catalitică completă per se; acestea sunt considerate proteine simple deoarece nu au un fragment nonproteic. Alte enzime sunt proteine conjugate, iar componentele structurale neproteice sunt necesare pentru reactivitate. Ocazional, enzimele necesită ioni metalici. Deoarece enzimele sunt proteine sau proteine conjugate, revizuirea generală a studiilor structurale proteinelor prezentate anterior în acest capitol (de exemplu, conformaţia şi denaturarea proteinelor) este fundamentală pentru următoarele subiecte. Condiţiile care afectează denaturarea proteinelor au de obicei un efect negativ asupra activităţii enzimei.

Enzimologia generală este discutată eficient în numeroase tratate standard, iar una dintre cele mai concise discuţii apare în lucrarea clasică a lui Ferdinand,14 care include recenzii despre structura şi funcţia enzimelor, bioenergetică şi cinetică şi ilustraţii adecvate cu un total de 37 de enzime selectate din cele şase clase majore. Pentru studii de bază suplimentare ale enzimologiei, cititorul ar trebui să se refere la această monografie clasică şi la o revizuire cuprinzătoare a acestui subiect.15

Relaţia dintre structură şi funcţie

Koshland16 a revizuit conceptele referitoare la corelaţiile conformaţiei proteinelor şi flexibilităţii conformaţionale a enzimelor cu cataliza enzimatică. Enzimele nu există iniţial într-o conformaţie complementară cu cea a substratului. Substratul induce enzima să adopte o conformaţie complementară. Aceasta este aşa-numita teorie a potrivirii induse. Există dovezi că proteinele posedă flexibilitate conformaţională şi suferă modificări conformaţionale sub influenţa moleculelor mici. Aceasta nu înseamnă că toate proteinele trebuie să fie flexibile; nici nu înseamnă că enzimele flexibile conformaţional trebuie să sufere modificări conformaţionale atunci când interacţionează cu toţi compuşii. Mai mult, un compus reglator care nu este implicat direct în reacţie poate exercita control asupra reactivităţii enzimei prin inducerea unor modificări conformaţionale (adică prin inducerea enzimei să-şi asume conformaţia specifică complementară substratului). (În mod imaginabil, hormonii ca regulatori funcţionează conform mecanismului de mai sus de afectare a structurii proteinelor.) Aşa-numitele enzime flexibile pot fi distorsionate conformaţional de molecule numite în mod clasic inhibitori. Astfel de inhibitori pot induce proteina să sufere modificări conformaţionale, perturbând funcţiile catalitice sau funcţia de legare a enzimei. În acest sens, este de remarcat modul în care activitatea lui Belleau17 şi teoria perturbaţiei moleculare a acţiunii drogurilor se leagă de studiile lui Koshland prezentate anterior în acest manual.

Dovezile continuă să susţină explicaţia catalizei enzimatice pe baza situsului activ (centrul reactiv) al reziduurilor de aminoacizi, care este considerat a fi acea regiune relativ mică a suprafeţei macromoleculare a enzimei implicată în cataliză. În cadrul acestui sit, enzima are grupe funcţionale poziţionate strategic (din lanţurile laterale ale unităţilor de aminoacizi) care participă în mod cooperant la acţiunea catalitică.18

Unele enzime au specificitate absolută pentru un singur substrat; altele catalizează un anumit tip de reacţie la care suferă diverşi compuşi. În cel din urmă, se spune că enzima are specificitate relativă. Cu toate acestea, în comparaţie cu alţi catalizatori, enzimele sunt remarcabile prin specificitatea lor pentru anumite substraturi.19 Proprietăţile fizice, chimice, conformaţionale şi configuraţionale ale substratului determină complementaritatea acestuia cu centrul reactiv al enzimei. Prin urmare, aceşti factori determină dacă un anumit compus satisface specificitatea unui anume

enzimă. Specificitatea enzimei trebuie să fie o funcţie a naturii, inclusiv a reactivităţii conformaţionale şi chimice, a centrului reactiv, dar atunci când enzima este o proteină conjugată cu o porţiune de coenzimă, natura coenzimei contribuie, de asemenea, la caracteristicile de specificitate.

În unele cazuri, centrul activ al enzimei este aparent complementar cu molecula de substrat într-o configuraţie tensionată, corespunzătoare complexului „activat" pentru reacţia catalizată de enzimă. Molecula de substrat este atrasa de enzima, iar fortele de atractie fac ca aceasta sa-si asume starea de tensionare, cu modificari conformationale care favorizeaza reactia chimica; adică, enzima scade necesarul de energie de activare a reacţiei într-o asemenea măsură încât reacţia se desfăşoară considerabil mai repede decât ar fi în absenţa enzimei. Dacă enzimele ar fi întotdeauna complet complementare ca structură cu substraturile, atunci nu ar fi de aşteptat ca nicio altă moleculă să concureze cu succes cu substratul în combinaţie cu enzima, care, în acest sens, ar avea un comportament similar cu anticorpii. Ocazional, totuşi, o enzimă complementară unei molecule de substrat tensionate atrage o moleculă care seamănă mai puternic cu molecula de substrat tensionată; de exemplu, hidroliza benzoil-L-tirosilglicinamidei este practic inhibată de o cantitate egală de benzoil-D-tirosilglicineamide. Acest exemplu ilustrează un tip de activitate antimetabolită.

Mai multe tipuri de interacţiuni contribuie la formarea complexelor enzimă-substrat: atracţii între grupările încărcate (ionice) de pe proteină şi substrat, legături de hidrogen, forţe hidrofobe (tendinţa fragmentelor de hidrocarburi ale lanţurilor laterale de reziduuri de aminoacizi de a se asocia cu grupările nepolare ale substratului într-un mediu de apă) şi interacţiunile dipolului (induse).

Multe studii de specificitate enzimatică au implicat enzime proteolitice (proteaze). Specificitatea configuraţională poate fi exemplificată de aminopeptidaza care scindează L-leucilglicilglicina, dar nu afectează D-leucilglicilglicina. D-Alanilglicilglicina este scindată lent de această enzimă. Aceste fenomene ilustrează semnificaţia factorilor sterici; la centrul activ al aminopeptidazei, apropierea de abordare afectează cinetica reacţiei.

Ne putem imagina cu uşurinţă cât de dificil este să studiezi reactivitatea enzimelor pe o bază de grup funcţional, deoarece mecanismul de acţiune a enzimei este atât de complex.16 Cu toate acestea, grupul —SH se găseşte probabil în mai multe enzime ca grup funcţional decât sunt celelalte grupuri polare. În unele enzime (de exemplu, ureaza), grupurile SH mai puţin disponibile sunt necesare pentru activitatea biologică şi nu pot fi detectate prin testul nitroprusiatului, care este utilizat pentru a detecta grupările SH liber reactive.

O grupare -OH liberă a reziduului tirozil este necesară pentru activitatea pepsinei. Atât — OH serinei, cât şi porţiunea imidazolică a histidinei par a fi părţi necesare ale centrului activ al anumitor enzime hidrolitice, cum ar fi tripsina şi chimotripsina, şi furnizează forţele electrostatice implicate într-un mecanism propus (Fig. 27.3), în care E denotă enzimă, iar celelalte simboluri sunt evidente. (Au fost propuse mecanisme alternative15; esterificarea şi hidroliza au fost studiate pe larg de ML Bender.19a-d DM Blow a revizuit studiile privind structura şi mecanismul chimotripsinei.19e)

Aceste două grupuri (adică, -OH şi =NH) ar putea fi localizate pe lanţuri peptidice separate în enzimă, atâta timp cât structura tridimensională specifică formată în timpul activării zimogenului le-a adus suficient de aproape pentru a forma o legătură de hidrogen. Polarizarea structurii rezultate ar face ca oxigenul serinic să fie agentul nucleofil care atacă funcţia carbonil a substratului. Complexul este stabilizat prin „schimbul" simultan al legăturii de hidrogen de la oxigenul serinic la oxigenul carbonil al substratului.

Figura 27.4 • Mecanismul generalizat al catalizei proteazei. (Roberts, JD: Chim. Eng. News 57:23, 1979.)

Enzima acilată intermediară este scrisă cu protonul pe azotul imidazol. Reacţia de deacilare presupune pierderea acestei sarcini pozitive concomitent cu atacul reactivului nucleofil (abreviat Nu:H).

Roberts20 a folosit azot-15 (15N) RMN pentru a studia mecanismul catalizei proteazei. Un rezumat schematic al mecanismului generalizat este reprezentat în Figura 27.4. Se ajunge la concluzia că azotul terţiar N-1 al unităţii de histidină din centrul reactiv al enzimei deprotonează hidroxilul unităţii de serină vecină şi, simultan, oxigenul hidroxil exercită un atac nucleofil asupra carboniului carbonil al substratului amidic, aşa cum este prezentat în schemă. Este implicat un intermediar tetraedric, iar gruparea carboxilat a unităţii de aspartat (a treia grupare funcţională din centrul reactiv) stabilizează ionul imidazoliu în curs de dezvoltare prin legături de hidrogen la hidrogenul N-3. În cele din urmă, descompunerea intermediarului tetraedric anionic spre formarea produsului (amină şi serină acilată) este promovată prin protonarea prealabilă a azotului amidic de către gruparea imidazolium.

O posibilă cale alternativă la deacilare ar implica atacul nucleofil al azotului imidazol asupra legăturii esterice nou formate a intermediarului acil postulat, conducând la formarea acil

imidazolului. Acesta din urmă este instabil în apă, hidrolizând rapid pentru a da produsul şi enzima activă regenerată.

Reacţia unui alchil fosfat într-o astfel de schemă poate fi scrisă într-un mod complet analog, cu excepţia faptului că enzima fosforilată rezultată ar fi mai puţin susceptibilă la deacilare prin atac nucleofil. Schema schematică din Figura 27.5 a fost propusă pentru a explica funcţia situsului tiol ester activ al papainei. Acest sit ester este format şi menţinut prin energia de pliere a moleculei de enzimă (proteină).

Zimogeni (proenzime)

Zimogenii, numiţi şi proenzime, sunt precursori de enzime. Se spune că aceste proenzime sunt activate atunci când sunt transformate în enzimă. Activarea implică de obicei acţiunea catalitică a unei enzime proteolitice. Ocazional, activatorii efectuează doar o reorganizare a structurii terţiare (conformaţia) a proteinei, astfel încât grupurile implicate în centrul reactiv să devină funcţionale (adică, demascate).

Sinteza şi secreţia de enzime

Proteinele exportabile (enzime), cum ar fi amilaza, ribonucleaza, chimotripsina (ogen), tripsina (ogen) şi insulina, sunt sintetizate pe ribozomi. Ele trec prin membrana reticulului endoplasmatic în cisterne şi direct într-o structură veziculoasă netedă, care efectuează transportul suplimentar. Ele sunt în cele din urmă depozitate în formă foarte concentrată în granule legate de membrană numite granule de zimogen. Conţinutul de proteine exportabile al granulelor de zimogen poate atinge o valoare de 40% din proteina totală a celulei glandei. În aceste secvenţe de enzime, proteina exportabilă (enzima) nou sintetizată nu este liberă în seva celulei. Enzimele digestive exportabile stocate sunt eliberate în mediul extracelular, iar hormonii în capilarele adiacente. Eliberarea acestor proteine este iniţiată de inductori specifici. De exemplu, agenţii colinergici (dar nu epinefrina) şi Ca2+ efectuează o descărcare de amilază, lipază sau altele în mediu, nivelurile crescute de glucoză stimulează secreţia de insulină şi aşa mai departe. Această eliberare a enzimelor şi hormonilor de rezervă este complet independentă de procesul de sinteză, atâta timp cât rezervele din granule nu sunt epuizate. Fosforilarea oxidativă energetică nu joacă un rol important în aceste eliberări. Studiile cu microscopul electronic indică o fuziune a membranei granulelor de zimogen cu membrana celulară, astfel încât granula să se deschidă direct în lumenul extracelular al glandei.

Clasificare

Există diferite sisteme de clasificare a enzimelor. Sistemul Uniunii Internaţionale de Biochimie include o parte din terminologia folosită în literatura de chimie medicală şi, în multe cazuri, termenii se explică de la sine. De exemplu, transferazele catalizează transferul unei grupări (de exemplu, metiltransferaza); hidrolazele catalizează reacţiile de hidroliză (de exemplu, esterazele şi amidazele); iar liazele catalizează îndepărtarea nehidrolitică a grupărilor, lăsând duble legături. Există, de asemenea, oxidoreductaze, izomeraze şi ligaze. Alte sisteme sunt uneori folosite pentru a clasifica şi caracteriza enzimele, iar următorii

termeni sunt întâlniţi frecvent: lipază, peptidază, protează, fosfatază, kinază, sintetază, dehidrogenază, oxidază şi reductază.

Produse

Produsele enzimatice importante din punct de vedere farmaceutic sunt enumerate în Tabelul 27.3.

Pancreatină, USP. Pancreatina (Panteric) este o substanţă obţinută din pancreasul proaspăt al porcului sau al bouului şi conţine un amestec de enzime, în principal amilază pancreatică (amilopsină), protează şi lipază pancreatică (steapsină). Acesta converteşte de cel puţin 25 de ori greutatea ei a standardului de referinţă al amidonului de cartofi USP în carbohidraţi solubili şi nu mai puţin de 25 de ori greutatea sa de cazeină în proteoze. Pancreatina cu putere digestivă mai mare poate fi adusă la acest standard prin amestecare cu lactoză, zaharoză care nu conţine mai mult de 3,25% amidon sau pancreatină cu putere digestivă inferioară. Pancreatina este o pulbere amorfă de culoare crem, cu un miros slab, caracteristic, dar nu jignitor. Se dizolvă lent, dar incomplet în apă şi este insolubil în alcool. Acţionează cel mai bine în medii neutre sau slab alcaline, iar acidul sau alcaliul excesiv îl fac inert. Pancreatina poate fi preparată prin extragerea glandei proaspete cu alcool 25% sau cu apă şi precipitarea ulterior cu alcool. Pe langa enzimele mentionate, contine ceva tripsinogen, care poate fi activat de enterokinaza intestinala; chimotripsinogen, care este transformat de tripsină în chimotripsină; şi carboxipeptidază.

Pancreatina este utilizată în mare măsură pentru predigestia alimentelor şi pentru prepararea hidrolizatelor. Valoarea enzimelor sale pe cale orală trebuie să fie foarte mică, deoarece sunt digerate de pepsină şi acid în stomac, deşi unele dintre ele pot scăpa în intestine fără modificări. Chiar dacă sunt protejate de învelişuri enterice, este îndoielnic că ar putea fi de mare ajutor în digestie.

Tripsină cristalizată, USP. Tripsina cristalizată este o enzimă proteolitică cristalizată dintr-un extract din glanda pancreasului bouului, Bos taurus. Apare ca un alb până la gălbui

pulbere albă, inodoră, cristalină sau amorfă şi 500.000 de unităţi de tripsină USP sunt solubile în 10 ml de apă sau soluţie salină TS.

Tripsina a fost folosită pentru mai multe afecţiuni în care activităţile sale proteolitice ameliorează anumite stări inflamatorii, lichefiază spută tenace şi aşa mai departe. Cu toate acestea, se întâlnesc multe reacţii secundare, în special atunci când este utilizat parenteral, care atenuează utilizarea sa.

Pancrelipaza, USP. Pancrelipaza (Cotazym) are o acţiune lipolitică mai mare decât alte preparate cu enzime pancreatice. Prin urmare, este folosit pentru a ajuta la controlul

steatoreei şi în alte afecţiuni în care insuficienţa pancreatică afectează digestia grăsimilor din dietă.

Chimotripsină, USP. Chimotripsina (Chymar) este extrasă din pancreasul mamiferelor şi este utilizată în chirurgia cataractei. O soluţie diluată este utilizată pentru a iriga camera posterioară a ochiului pentru a dizolva filamentele fine care susţin cristalinul.

Dornase Alpha, USP. Dornase alfa (Pulmozyme) este o soluţie foarte purificată de dezoxiribonuclează I umană recombinantă (rhDNAza). Este indicat pentru utilizare în fibroza chistică datorită capacităţii sale de a lichefia eficient secreţiile din plămâni. Realizează acest lucru prin scindarea ADN-ului extracelular în spută purulentă şi reducerea vâscozităţii şi elasticităţii secreţiei.

Hialuronidază pentru injecţie, USP. Hialuronidază pentru injecţie (Alidase, Wydase) este un produs enzimatic steril, uscat, solubil, preparat din testicule de mamifere şi capabil să hidrolizeze mucopolizaharidul acidului hialuronic. Nu conţine mai mult de 0,25 pg de tirozină pentru fiecare unitate de hialuronidază USP. Hialuronidază în soluţie trebuie păstrată la frigider. Acidul hialuronic, o componentă esenţială a ţesuturilor, limitează răspândirea fluidelor şi a altor materiale extracelulare şi, deoarece enzima distruge acest acid, fluidele injectate şi alte substanţe tind să se răspândească mai departe şi mai repede decât în mod normal atunci când sunt administrate cu această enzimă. Hialuronidaza poate fi utilizată pentru a creşte răspândirea şi absorbţia ulterioară a soluţiilor hipodermoclitice; să difuzeze anestezicele locale, în special în blocarea nervilor; şi pentru a creşte difuzia şi absorbţia altor materiale injectate, cum ar fi penicilina. De asemenea, îmbunătăţeşte anestezia locală în operaţiile oculare şi este utilă în glaucom deoarece provoacă o scădere temporară a presiunii intraoculare.

Hialuronidaza este practic netoxică, dar trebuie avută prudenţă în prezenţa infecţiei deoarece enzima poate determina răspândirea unei infecţii locale, prin acelaşi mecanism. Nu trebuie injectat niciodată într-o zonă infectată. Sensibilitatea la medicament este rară.

Activitatea hialuronidazei este determinată prin măsurarea reducerii turbidităţii unui substrat de hialuronidat nativ şi a anumitor proteine sau prin măsurarea reducerii vâscozităţii unei soluţii tampon de sodiu sau hialuronidat de potasiu. Fiecare producător îşi defineşte produsul în unităţi de turbiditate sau vâscozitate, dar valorile nu sunt aceleaşi deoarece măsoară proprietăţi diferite ale enzimei.

Injecţie cu imiglucerază. Injecţia cu imiglucerază (Cerezyme) este o formă de glucocerebrozidază placentară umană din care au fost îndepărtate reziduurile terminale de manoză. Acest produs este produs prin tehnologie recombinantă şi este utilizat pentru a trata boala Gaucher de tip 1, deoarece capacitatea sa de a hidroliza glucocerebrozidul previne acumularea acestei lipide în organe şi ţesuturi.

Sutilains, USP. Sutilains (Travase) este o enzimă proteolitică obținută din culturi de Bacillus subtilis și utilizată pentru a dizolva țesutul necrotic care apare în arsurile de gradul doi și trei, precum și în escare și răni ulcerate.

Multe substanțe sunt contraindicate în timpul utilizării topice a sutilainelor. Acestea includ detergenți și antiinfecțioși care denaturează preparatul enzimatic. Antibioticele penicilină, streptomicina și neomicina nu inactivează sutilainele. Acetatul de mafenid este, de asemenea, compatibil cu enzima.

Streptokinaza. Streptokinaza (Kabikinase, Streptase) este o proteină catabolică de 47.000-d secretată de streptococii hemolitici jB de grupa C. Este o proteină fără activitate enzimatică intrinsecă. Streptokinaza activează plasminogenul în plasmină, o enzimă proteolitică care hidrolizează fibrina și favorizează dizolvarea trombilor. Plasminogenul este activat atunci când streptokinaza formează cu ea un complex stoichiometric 1:1. Reacțiile alergice la streptokinază apar frecvent din cauza formării de anticorpi la persoanele tratate cu aceasta. Mai mult, anticorpii inactivează streptokinaza și reduc capacitatea acesteia de a prelungi timpul de trombină. Streptokinaza este indicată pentru infarctul miocardic acut, pentru perfuzia locală a unui vas oclus și înainte de angiografie, prin administrare intravenoasă, intra-arterială și, respectiv, intracoronară.

Urokinaza. Urokinaza (Abbokinaza) este o serin protează glicozilată constând din 411 resturi de aminoacizi, care există ca două lanțuri polipeptidice conectate printr-o singură legătură disulfurică. Este izolat din urina umană sau din cultura de țesut din rinichi umani. Singurul substrat cunoscut al urokinazei este plasminogenul, care este activat la plasmină, o enzimă fibrinolitică. Spre deosebire de streptokinaza, urokinaza este un activator direct al plasminogenului. Urokinaza este neantigenică deoarece este o enzimă endogenă și, prin urmare, poate fi utilizată atunci când utilizarea streptokinazei este imposibilă din cauza formării anticorpilor. Se administrează intravenos sau pe cale intracoronară. Indicațiile sale sunt similare cu cele ale streptokinazei.

Alteplază. Alteplaza (Activase) este un activator tisular al plasminogenului (t-PA) produs prin tehnologia rDNA. Este o glicoproteină protează cu un singur lanț constând din 527 de resturi de aminoacizi. T-PA nativ este izolat dintr-o linie celulară de melanom. Molecula cu un singur lanț este susceptibilă la digestia enzimatică la o moleculă cu două lanțuri, în care cele două lanțuri rămân legate printr-o legătură disulfurică. Ambele forme ale t-PA nativ sunt echipotente în proprietăți fibrinolitice (și de activare a plasminogenului). Este un activator extrinsec al plasminogenului asociat cu țesutul endotelial vascular, care activează preferabil plasminogenul legat de fibrină. Acțiunea fibrinolitică a alteplazei (t-PA) este limitată la trombi, cu activare sistemică minimă a plasminogenului. Este produs comercial prin metode ADNr prin inserarea genei alteplazei (dobândită din celulele melanomului uman) în celulele ovariene ale hamsterului chinezesc, servind drept celule gazdă. Alteplaza derivată din melanom este

imunologic şi chimic identică cu forma uterină. Alteplaza este indicată pentru tratamentul intravenos al infarctului miocardic acut.

Papain, USP. Papaina (Papaza), latexul uscat şi purificat al fructelor de Carica papaya L. (Caricaceae), poate digera proteinele în medii acide sau alcaline; este cel mai bine la un pH între 4 şi 7 şi la 65°C până la 90°C. Apare sub formă de granule de culoare gri maro deschis până la maro slab roşcat sau sub formă de pulbere de culoare gri gălbui până la galben slab. Are un miros şi un gust caracteristic şi este incomplet solubil în apă pentru a forma o soluţie opalescentă. Materialul comercial este preparat prin evaporarea sucului, dar enzima pură a fost şi ea preparată şi cristalizată. În medicină, a fost utilizat local în diferite condiţii similare cu cele pentru care se foloseşte pepsina. Are avantajul activităţii într-o gamă mai largă de condiţii, dar este adesea mult mai puţin fiabil. S-a recomandat instilarea intraperitoneală a unei soluţii slabe pentru a contracara tendinţa de a dezvolta aderenţe după intervenţia chirurgicală abdominală şi s-au făcut câteva relatări entuziaste despre valoarea acesteia în aceste condiţii. S-a raportat că papaina provoacă alergii la persoanele care o manipulează, în special la cei care sunt expuşi la inhalarea pulberii.

Bromelaine. Bromelaina (Ananase) este un amestec de enzime proteolitice obţinute din planta de ananas. Este propus pentru utilizare în tratamentul inflamaţiei şi edemului ţesuturilor moi asociate cu leziuni traumatice, inflamaţii localizate şi reacţii tisulare postoperatorii. Umflarea care însoţeşte inflamaţia poate fi cauzată de ocluzia spaţiilor tisulare cu fibrină. Dacă acest lucru este adevărat, suficientă ananază ar trebui să fie absorbită şi să ajungă în zona ţintă după administrarea orală pentru a acţiona selectiv asupra fibrinei. Acest lucru nu a fost încă stabilit, iar eficacitatea sa ca agent antiinflamator este neconcludentă. Cu toate acestea, a fost demonstrată o aparentă inhibare a inflamaţiei cu iritanti precum terebentina şi uleiul de croton (tehnica pungii de granulom). Ananase este disponibil sub formă de tablete de 50.000 U pentru uz oral.

Diastază. Diastaza (Taka-Diastase) este derivată din acţiunea unei ciuperci, Aspergillus oryzae Cohn (Ahlburg), asupra cojilor de orez sau tărâţelor de grâu. Este o pulbere galbenă, higroscopică, aproape fără gust, care este liber solubilă în apă şi poate solubiliza de 300 de ori greutatea amidonului în 10 minute. Se foloseşte în doze de 0,3 până la 1,0 g în aceleaşi condiţii ca şi diastaza de malţ. TakaDiastase este combinată cu alcalii ca antiacid în Takazyme, cu vitamine în Taka-Combex şi în alte preparate.

O HORMONI

Hormonii discutaţi în acest capitol pot fi clasificaţi structural ca polipeptide, proteine sau glicoproteine. Aceşti hormoni includ metaboliţi elaboraţi de hipotalamus, glanda pituitară, pancreas, tractul gastrointestinal, glanda paratiroidă, ficat şi rinichi. O revizuire cuprinzătoare a biochimiei acestor polipeptide şi a altor hormoni înrudiţi depăşeşte scopul acestui capitol. Pentru o discuţie detaliată, cititorul ar trebui să consulte recenzia lui Wallis et al.21 şi alte literaturi citate de-a lungul acestui capitol.

Hormonii din hipotalamus

Spatola oferă o recenzie excelentă, deşi oarecum învechită, asupra aspectelor fiziologice şi clinice ale hormonilor de eliberare a hipotalamicului.22 Prin utilizarea acestor hormoni, sistemul nervos central reglează alte sisteme endocrine esenţiale, inclusiv hipofizarul, care la rândul său controlează încă alte sisteme (de exemplu, tiroida).

Tiroliberina (hormonul de eliberare a tirotropinei [TRH]) este hormonul hipotalamic responsabil pentru eliberarea tirotropinei hipofizare. Tirotropina stimulează producţia de tiroxină şi liotironină de către tiroida. Aceştia din urmă hormoni tiroidieni, prin reglarea feedback-ului, inhibă acţiunea TRH asupra hipofizei. TRH este o tripeptidă relativ simplă care a fost caracterizată ca piroglutamil-histidil-prolinamidă. TRH posedă proprietăţi biologice interesante. Pe lângă stimularea eliberării tirotropinei, promovează eliberarea de prolactină. Are, de asemenea, unele efecte asupra sistemului nervos central care au fost evaluate pentru potenţialul terapeutic antidepresiv, dar rezultatele studiilor clinice nu sunt încă considerate concludente.

Gonadoliberina, după cum sugerează şi numele, este hormonul de eliberare a gonadotropinei (Gn-RH), cunoscut şi sub denumirea de hormon de eliberare a hormonului luteinizant (LH-RH). Această decapeptidă hipotalamică stimulează eliberarea hormonului luteinizant (LH) şi a hormonului foliculostimulant (FSH) de către hipofizar. LH-RH este considerată a fi de importanţă terapeutică potenţială în tratamentul infertilităţii hipogonadotrope atât la bărbaţi, cât şi la femei.23

Hormonul de eliberare a hormonului luteinizant (LH-RH)

Un factor de eliberare a creşterii hipotalamice (GRF), numit şi somatoliberină, continuă să fie investigat intens. Identificarea şi caracterizarea biologică a acestuia rămân de finalizat, dar datele fiziologice şi clinice susţin existenţa controlului hipotalamic al eliberării hipofizare a somatotropinei.

Somatostatina este un alt hormon hipotalamic foarte interesant.22 Este o tetradecapeptidă care posedă o legătură disulfurică care leagă două resturi de cisteină, 3 şi 14, sub forma unui inel cu 38 de membri. Somatostatina suprimă mai multe sisteme endocrine. Inhibă eliberarea de somatotropină şi tirotropină de către hipofizar. De asemenea, inhibă secreţia de insulină şi glucagon de către pancreas. Gastrina, pepsina şi secretina sunt hormoni intestinali care sunt, de asemenea, afectaţi de somatostatina. Potenţialul terapeutic al somatostatinei este discutat mai târziu în legătură cu rolul glucagonului în patologia diabetului uman.

Alţi hormoni hipotalamici includ factorul de inhibare a eliberării hormonului luteinizant (LHRIF), factorul de eliberare a prolactinei (PRF), factorul de eliberare a corticotropinei (CRF), factorul de eliberare a hormonului de stimulare a melanocitelor (MRF) şi factorul de inhibare a eliberării hormonului de stimulare a melanocitelor (MIF).

După cum ilustrează discuţia de mai sus, sistemul endocrin hipotalamic îndeplineşte multe funcţii esenţiale care afectează alte sisteme endocrine. La rândul lor, talamusul şi cortexul exercită control asupra secreţiei acestora (hipotalamice)

factori. O revizuire completă a acestui domeniu depăşeşte scopul acestui capitol; cititorul interesat trebuie să consulte literatura citată.21-23

Hormonii pituitari

Glanda pituitară, sau hipofiza, este situată la baza craniului şi este ataşată de hipotalamus printr-o tulpină. Glanda pituitară joacă un rol major21 în reglarea activităţii organelor endocrine, inclusiv a cortexului suprarenal, a gonadelor şi a tiroidei. Neurohipofiza (hipofiza posterioară), care provine din creier, şi adenohipofiza (hipofiza anterioară), care este derivată din ţesutul epitelial, sunt cele două părţi diferite din punct de vedere embriologic şi funcţional ale glandei pituitare. Adenohipofiza este sub controlul hormonilor regulatori hipotalamici şi secretă hormonul adrenocorticotrop (ACTH), hormonul de creştere (GH), LH, FSH, prolactină şi altele. Neurohipofiza este responsabilă pentru stocarea şi secreţia hormonilor vasopresină şi oxitocină, controlate de impulsurile nervoase care călătoresc din hipotalamus.

HORMON ADRENOCORTICOTROPIC

ACTH (adrenocorticotropină, corticotropină) este un agent medicinal care a fost centrul multor cercetări. La sfârşitul anilor 1950, structura sa a fost elucidată, iar sinteza totală a fost realizată în anii 1960. Peptidele înrudite au fost, de asemenea, sintetizate, iar unele dintre acestea au acţiune fiziologică similară. ACTH umană are 39 de unităţi de aminoacizi în lanţul polipeptidic.

Studiile SAR ale ACTH24 au arătat că secvenţa COOH-terminală nu este deosebit de importantă pentru activitatea biologică. Îndepărtarea aminoacidului NH2-terminal are ca rezultat pierderea completă a activităţii steroidogene. Activitatea completă a fost raportată pentru peptidele sintetice care conţin primii 20 de aminoacizi. O peptidă care conţine 24 de aminoacizi are activitate steroidogenă completă, fără reacţii alergene. Acest lucru este de importanţă practică deoarece preparatele naturale de ACTH produc uneori reacţii alergice periculoase din punct de vedere clinic.

Corticotropina îşi exercită acţiunea majoră asupra cortexului suprarenal, favorizând sinteza steroizilor prin stimularea formării pregnenolonului din colesterol.25 O interacţiune între ACTH şi receptorii specifici este implicată în mecanismul care duce la stimularea adenilat-ciclazei şi accelerarea producţiei de steroizi. Etapa de limitare a vitezei în biosinteza steroizilor din colesterol este scindarea oxidativă a lanţului lateral de colesterol, care are ca rezultat formarea pregnenolonului. Această etapă de limitare a vitezei este reglată de adenozin monofosfat ciclic (cAMP). Corticotropina, prin cAMP, stimulează biosinteza steroizilor din colesterol prin creşterea disponibilităţii colesterolului liber. Aceasta implică activarea colesterolului esterazei prin fosforilare. Corticotropina stimulează, de asemenea, captarea colesterolului din lipoproteinele plasmatice. Alte efecte biochimice exercitate de

ACTH includ stimularea activităţilor fosforilazei şi hidroxilazei. De asemenea, glicoliza este crescută de acest hormon. De asemenea, sunt stimulate sistemele enzimatice care catalizează procesele care implică producerea de nicotinamidă adenină dinucleotidă fosfat redusă (NADPH). (NADPH este necesar de hidroxilările steroizilor care au loc în transformarea globală a colesterolului în hidrocortizon, principalul hormon glucocorticoid.) Produsele ACTH importante din punct de vedere farmaceutic sunt enumerate în Tabelul 27.4.

tabără

Corticotropină injectabilă, USP. Injecţia cu adrenocorticotropină (injecţie ACTH, Acthar) este un preparat steril al principiului sau principiilor derivate din lobul anterior al hipofizei mamiferelor utilizate pentru hrana de către oameni. Apare sub formă de lichid incolor sau de culoare pai deschis, sau solid solubil, amorf prin uscarea unui astfel de lichid din starea îngheţată. Ea exercită o influenţă tropicală asupra cortexului suprarenal. Soluţia are un interval de pH de la 3 la 7 şi este utilizată pentru activitatea sa adrenocorticotropă.

Injecţie cu corticotropină de depozit, USP. ACTH purificat (ACTH-80, gel de corticotropină, corticotropină purificată) este corticotropină într-o soluţie de gelatină parţial hidrolizată pentru a fi utilizată intramuscular pentru o menţinere mai uniformă şi mai prelungită a activităţii.

Suspensie sterilă de hidroxid de zinc cu corticotropină, USP. Suspensia sterilă de hidroxid de zinc de corticotropină este o suspensie sterilă de corticotropină, adsorbită pe hidroxid de zinc, care conţine nu mai puţin de 45 şi nu mai mult de 55 pg de zinc pentru fiecare 20 de unităţi de corticotropină USP. Datorită activităţii sale prelungite cauzată de eliberarea lentă a corticotropinei, o doză iniţială de 40 de unităţi USP poate fi administrată intramuscular, urmată de o doză de întreţinere de 20 U de 2 sau 3 ori pe săptămână.

Corticotropina

Cosintropina. Cosyntropin (Cortrosyn) este o peptidă sintetică care conţine primii 24 de aminoacizi ai corticotropinei naturale. Cosintropina este utilizată ca agent de diagnostic pentru a testa deficienţa corticalei suprarenale. Concentraţia plasmatică a hidrocortizonului se determină înainte şi la 30 de minute după administrarea a 250 pg de cosintropină. Cele mai normale re-

spons-urile au ca rezultat o dublare aproximativă a concentraţiei bazale de hidrocortizon în 30 până la 60 de minute. Dacă răspunsul nu este normal, este indicată insuficienţa

suprarenală. O astfel de insuficienţă suprarenală ar putea fi rezultatul unei defecţiuni fie a suprarenalei, fie a hipofizare şi sunt necesare teste suplimentare pentru a distinge cele două. Se administrează cosintropină (250 fxg perfuzată în 4-8 ore) sau corticotropină (80-120 U/zi timp de 3-4 zile). Pacienţii cu ţesut suprarenal funcţional ar trebui să răspundă la această doză. Pacienţii care răspund în mod corespunzător sunt suspectaţi de hipopituitarism, iar diagnosticul poate fi confirmat prin alte teste pentru funcţia hipofizară. Pacienţii care suferă de boala Addison, totuşi, au răspuns puţin sau deloc.

Corticorelină. Corticorelina (Acthrel) este o peptidă sintetică care poate fi utilizată ca injectabil în determinarea răspunsului hipofizar. Posedă secvenţa de aminoacizi găsită în hormonul de eliberare a corticotropinei, care este responsabil pentru stimularea eliberării de ACTH.

MELANOTROPINE (HORMON DE STIMULARE A MELANOCITĂRII)

Hormonul de stimulare a melanocitelor (MSH) este elaborat de lobul intermediar al glandei pituitare şi reglează pigmentarea pielii la peşti, amfibieni şi, într-o măsură mai mică, la oameni. Secreţia alterată de MSH a fost implicată în cauzarea modificărilor pigmentării pielii în timpul ciclului menstrual şi al sarcinii. Cele două tipuri majore de melanotropină, a-MSH şi ^-MSH, sunt derivate din ACTH şi, respectiv, -lipotropină. a-MSH conţine aceeaşi secvenţă de aminoacizi ca primii 13 aminoacizi ai ACTH; ^-MSH are 18 resturi de aminoacizi. O a treia melanotropină, y-melanotropina, este derivată dintr-un precursor peptidic mai mare, proopiomelanocortin (POMC). Unele corelaţii endocrinologice importante includ acţiunile inhibitoare ale hidrocortizonului asupra secreţiei de MSH şi efectele inhibitoare ale epinefrinei şi norepinefrinei asupra acţiunii MSH.

LIPOTROPINE (ENKEFALINE ŞI ENDORFINE)

Opiaceele, cum ar fi opiul şi morfina, sunt cunoscute de secole ca substanţe care ameliorează durerea şi suferinţa. Neurofarmacologii au teoretizat că opiaceele interacţionează cu receptorii din creier care sunt afectaţi de substanţe endogene care funcţionează ca regulatori ai percepţiei durerii. Descoperirea importantă a venit în 1975, odată cu izolarea a două peptide cu activitate de opiacee26 din creierul de porc. Aceste pentapeptide înrudite, numite metionin-encefalin (metenkefalin) şi leucin-encefalin (leuenkefalin), sunt abundente în anumite terminale nervoase şi au fost găsite în glanda pituitară.

Gly Lys minciună

dy Phe lie

j8-endorfină (oaie)

O examinare a structurilor encefalinelor a arătat că secvenţa de aminoacizi a metenkefalinei a fost identică cu secvenţa reziduurilor de la 61 la 65 ale jB-lipotropinei (B-LPH), o peptidă mai mare găsită în glanda pituitară. Această descoperire a sugerat că jB-LPH ar putea fi un precursor pentru alte peptide mai mari care conţin secvenţa metenkefalinei. La scurt timp după ce a fost stabilită relaţia structurală dintre jB-LPH şi metenkefalină, din lobul intermediar al glandei pituitare au fost izolate peptide mai lungi, numite endorfine. Endorfinele Ur jB şi y) conţineau secvenţa de aminoacizi a metenkefalinei şi posedau activitate asemănătoare morfinei.27 Cea mai lungă dintre aceste peptide, ^-endorfina, o peptidă cu 31 de reziduuri (reziduurile 61-91 de jB-LPH), are o durată de aproximativ 20 până la 50 de ori mai puternică decât morfina analgetică şi are o acţiune analgetică mai puternică decât morfina. enkefaline. Au fost preparaţi numeroşi analogi şi derivaţi ai encefalinei, iar activitatea lor biologică a fost evaluată. Ca şi morfina, ^-endorfina şi encefalinele pot induce toleranţă şi dependenţă.

În plus faţă de encefaline şi endorfine, mai multe alte peptide opioide au fost extrase din ţesutul pituitar, suprarenal şi nervos, inclusiv dinorfine şi neoendorfine. Peptidele jB-LPH, ACtH şi y-MSH sunt derivate din acelaşi precursor, POMC.

Endorfinele şi encefalinele au o gamă largă de efecte biologice, iar majoritatea acţiunilor lor au loc în sistemul nervos central. Acţiunile lor includ inhibarea eliberării dopaminei în ţesutul cerebral şi inhibarea eliberării acetilcolinei din joncţiunile neuromusculare. Rolul endorfinelor şi encefalinelor ca neurotransmiţători inhibitori este de acord cu efectele biologice observate ale acestor peptide în scăderea răspunsului la durere şi alţi stimuli. Rolul endorfinelor şi encefalinelor ca neurotransmiţători şi neuromodulatori, cu accent pe interacţiunile receptorilor, a fost revizuit.28 De asemenea, vezi capitolul 24 din acest manual.

HORMON DE CREŞTERE (SOMATOTROPIN)

GH este o polipeptidă cu 191 de reziduuri elaborată de hipofiza anterioară. Secvenţa de aminoacizi a GH a fost determinată, iar comparaţia cu hormonii de creştere din diferite specii a evidenţiat variaţii structurale considerabile.29 În plus, structura şi proprietăţile GH umane au fost revizuite.30

Acţiunea biologică majoră a GH este de a promova creşterea somatică generală. Deficienţa în secreţia acestui hormon poate provoca nanism, iar o supraproducţie a acestui hormon poate provoca acromegalie şi giantism. Secreţia acestui hormon este stimulată de hormonul de eliberare a hormonului de creştere (GH-RH), o polipeptidă cu 44 de reziduuri secretată de hipotalamus. Secretia de GH este inhibata de somatostatina.

GH stimulează sinteza proteinelor, atât în muşchii scheletici, cât şi în ficat. În ficat, GH stimulează absorbţia de aminoacizi şi promovează sinteza tuturor formelor de ARN. Stimulează secreţia de glucagon de către pancreas, creşte sinteza glicogenului în muşchi, creşte eliberarea de acizi graşi din ţesutul adipos şi creşte osteogeneza. De asemenea,

provoacă hipoglicemie acută urmată de concentraţie crescută de glucoză din sânge şi, probabil, glicozurie.

GH a fost recunoscută ca o terapie de înlocuire eficientă pentru copiii cu deficit de GH. Totuşi, furnizarea de GH a fost foarte limitată, deoarece sursa sa au fost glandele pituitare ale cadavrelor umane, iar mai multe rapoarte de decese la copii cu boala Creutzfeldt-Jakob (cauzate de contaminarea virală a GH) au oprit distribuţia gH în 1977. Ambele probleme au fost rezolvate cu aplicarea tehnologiei ADNr în producţia comercială de somatropin.

Somatrem (sistemic). Somatrem (Protropin) este o formă biosintetică a GH umană care diferă de GH derivată din hipofizar şi somatotropina recombinată prin adăugarea unui aminoacid suplimentar, metionina. Din cauza diferenţei sale structurale faţă de GH naturală, pacienţii cărora li se administrează somatrem pot dezvolta anticorpi, ceea ce poate duce la un răspuns scăzut la acesta. Somatrem se administrează intramuscular sau subcutanat, iar terapia se continuă atâta timp cât pacientul răspunde, până când pacientul atinge înălţimea adultului matur, sau până la închiderea epifizelor. Intervalul de dozare este de la 0,05 la 0,1 UI.

Somatropină (Originea ADNr). Somatropina pentru injecţie (Humatrope) este un GH uman cu secvenţă naturală de origine ADNr. Compoziţia şi secvenţa sa de aminoacizi sunt identice cu cele ale GH umană de origine hipofizară. Se administrează intramuscular sau subcutanat. Intervalul de dozare este de la 0,05 la 0,1 UI.

PROLACTINĂ

Prolactina (PRL), un hormon secretat de hipofiza anterioară, a fost descoperit în 1928. Este o polipeptidă cu 198 de reziduuri cu caracteristici structurale generale similare cu cele ale GH. PRL stimulează lactaţia la naştere.

Hormoni gonadotropi

Cele două gonadotropine principale elaborate de adenohipofiză sunt FSH şi LH. Lh este, de asemenea, cunoscut ca hormon de stimulare a celulelor interstiţiale. Gonadotropinele împreună cu tirotropina formează grupul glicoproteic incomplet de hormoni. FSH şi LH pot fi produse de o singură celulă, gonadotropul. Secreţia de FSH şi LH este controlată de hipotalamus, care produce LH-RH. LH-RH stimulează atât secreţia de FSH, cât şi de LH, deşi efectele sale asupra secreţiei de LH sunt mai pronunţate.

HORMONUL FOLICULO-STIMULATOR

FSH promovează dezvoltarea foliculilor ovarieni până la maturitate, precum şi spermatogeneza în ţesutul testicular. Este o glicoproteină, iar componenta carbohidrată este considerată a fi asociată cu activitatea sa. Urofollitropin (Bravelle) este un FSH extrem de purificat, derivat din om, care este indicat pentru inducerea ovulaţiei.

HORMON LUTEINIZANT

LH este o altă glicoproteină. Acționează după acțiunea de maturizare a FSH asupra foliculilor ovarieni, stimulează producția de estrogeni și transformă foliculii în corpuri galbeni. LH acționează și la bărbat pentru a stimula celulele Leydig care produc testosteron.

MENOTROPINE

Hormonii hipofizari preparați din urina femeilor aflate în postmenopauză al căror țesut ovarian nu răspunde la gonadotropină sunt disponibili pentru uz medicinal ca produs menotropin (Pergonal). Acesta din urmă are activitate gonadotropină FSH și LH într-un raport de 1:1. Menotropinele sunt utile în tratamentul femeilor anovulare ale căror ovare răspund la gonadotropinele hipofizare, dar care au o deficiență de gonadotropină cauzată fie de disfuncția hipofizară, fie de hipotalamus. De obicei, menotropinele sunt administrate intramuscular într-o doză inițială de 75 UI de FSH și 75 UI de LH zilnic timp de 9 până la 12 zile, urmată de 10.000 UI de gonadotropină corionică la 1 zi după ultima doză de menotropine.

Tirotropină

Hormonul tirotrop, numit și tirotropină și hormon de stimulare a tiroidei (TSH), este o glicoproteină formată din două lanțuri polipeptidice. Acest hormon promovează producția de hormoni tiroidieni, afectând cinetica mecanismului prin care tiroida concentrează ionii de iodură din fluxul sanguin, promovând astfel încorporarea halogenului în hormonii tiroidieni și eliberarea hormonilor de către tiroida.

TSH (Thyropar) pare a fi o glicoproteină (masă moleculară relativă [Mr] 26.000-30.000) care conține glucozamină, galactozamină, manoză și fucoză, a cărei omogenitate nu a fost încă stabilită. Este produs de celulele bazofile ale lobului anterior al glandei pituitare. TSH intră în circulație din pituitar, probabil traversând membranele celulare în acest proces. După administrare exogenă, este larg răspândită și dispare foarte rapid din circulație. Unele dovezi sugerează că tiroida poate inactiva direct o parte din TSH printr-un mecanism de oxidare care poate implica iodul. TSH astfel inactivat poate fi reactivat de anumiți agenți reducători. TSH reglează producția de tiroxină de către glanda tiroidă, care stimulează rata metabolică. Mecanismele de feedback ale tiroxinei reglează producerea de TSH de către glanda pituitară.

Scăderea secreției de TSH din hipofiză face parte dintr-un hipopituitarism generalizat care duce la hipotiroidism. Acest tip de hipotiroidism poate fi diferențiat de hipotiroidismul primar prin administrarea de TSH în doze suficiente pentru a crește absorbția de iod radioactiv sau pentru a crește nivelul de iod legat de proteinele din sânge sau plasmatic (PBI) ca o consecință a secreției sporite de iod hormonal (tiroxină). Interesant este că dozele masive de vitamina A inhibă secreția de TSH. Tirotropina este folosită ca agent de diagnostic pentru a diferenția între hipotiroidismul primar și secundar. Utilizarea lui în hipotiroidismul cauzat de deficiența hipofizară are o aplicare limitată; sunt de preferat alte forme de tratament.

Somatostatina

Somatostatina a fost descoperită în hipotalamus. Este elaborat de cele 3 celule ale pancreasului şi în alte părţi ale corpului. Somatostatina este o oligopeptidă (14 resturi de aminoacizi) şi este denumită factor de inhibare a eliberării somatotropinei (SRIF).

Acţiunea sa principală este inhibarea eliberării de GH din glanda pituitară. De asemenea, somatostatina suprimă eliberarea atât de insulină, cât şi de glucagon. Determină o scădere atât a nivelurilor de cAMP, cât şi a activităţii adenilat-ciclazei. De asemenea, inhibă influxul ionilor de calciu în celulele pituitare şi suprimă secreţia de insulină pancreatică indusă de glucoză prin activarea şi dezactivarea ionilor de potasiu şi, respectiv, a permeabilităţii ionilor de calciu. Chimia, SAR-urile şi potenţialele aplicaţii clinice au fost revizuite.22,31

O nouă peptidă sintetică puternică care imită acţiunea somatostatinei, acetatul de octreotidă (Sandostatin), este aprobată de Food and Drug Administration (FDA) pentru tratamentul anumitor forme rare de cancer endocrin intestinal, cum ar fi tumorile carcinoide maligne şi tumorile vasoactive cu secretie de peptide intestinale (VIPomas). Acetatul de octreotidă este indicat pentru tratamentul pe termen lung al diareei severe asociate cu aceste carcinoame.

Un analog al somatostatinei octaoeotide, lanreotide acetat (Somatuline Depot), a fost introdus în 2007 pentru tratamentul pe termen lung al acromegaliei. Lanreotida este un inhibitor al diferitelor funcţii endocrine, dar principalele sale efecte sunt asociate cu inhibarea factorului de creştere asemănător insulinei-1 (IGF-1).

Deşi nu este un analog al somatostatinei, dar care are efecte inhibitoare asupra IGF-1 este mecasermina (Increlex). Este conceput pentru a înlocui IGF-1 natural la pacienţii care au deficit de hormon.

Hormonii placentari

GONADOTROPINA CORIONICA UMANĂ

Gonadotropina corionica umana (hCG) este o glicoproteina sintetizata de placenta. Estrogenii stimulează hipofiza anterioară pentru a produce placentotropină, care la rândul său stimulează sinteza şi secreţia de hCG. hCG este produsă în primul rând în primul trimestru de sarcină. Ea exercită efecte similare cu cele ale LH pituitare.

hCG este utilizat terapeutic în gestionarea criptorhidiei la băieţii prepubertali. De asemenea, este utilizat la femei în asociere cu menotropinele pentru a induce ovulaţia atunci când disponibilitatea endogenă a gonadotropinei nu este normală.

LACTOGEN PLACENTAR UMAN

Lactogenul placentar uman (hPL) se mai numeşte şi coriomamotropină umană şi prolactină a hormonului de creştere corionic. Acest hormon exercită numeroase acţiuni. Pe lângă efectele mamotrope şi lactotrope, exercită acţiuni somatotrope şi luteotrope. Este o

proteină compusă din 191 de unităţi de aminoacizi într-un singur lanţ peptidic cu două punţi disulfurice.23 hPL seamănă cu somatotropina umană.

Hormoni neurohipofizari

(Oxitocină, Vasopresină)

Hipofiza posterioară (neurohipofiza) este sursa de vasopresină, oxitocină, a- şi jB-MSH şi coherină. Capitolul 27 t Proteine, enzime şi hormoni peptidici 895 sinteza, transportul şi eliberarea acestor hormoni au fost revizuite de Brownstein.32 Vasopresina şi oxitocina sunt sintetizate şi eliberate de neuronii sistemului hipotalamo-neurohipofizar. Aceşti hormoni peptidici şi proteinele lor purtătoare de neurofizină sunt sintetizaţi ca componente structurale ale proteinelor precursoare separate, iar aceste proteine par să fie parţial degradate în peptide bioactive mai mici în cursul transportului de-a lungul axonului.

Structurile vasopresinei şi oxitocinei au fost elucidate, iar aceste peptide au fost sintetizate. De fapt, trei nonapeptide strâns înrudite au fost izolate din hipofiza posterioară a mamiferelor: oxitocină şi arginină vasopresină de la majoritatea mamiferelor şi lizin vasopresină de la porci. Vasopresinele diferă unele de altele prin natura celui de-al optulea reziduu de aminoacizi: arginină şi, respectiv, lizină. Oxitocina are leucină în poziţia 8, iar al treilea aminoacid al său este izoleucina în loc de fenilalanina. Au fost sintetizaţi mai mulţi analogi de vasopresină şi a fost evaluată activitatea lor antidiuretică. Desmopresina, 1-desamino-8-arginina-vasopresina, este un derivat sintetic al vasopresinei. Este un antidiuretic cu acţiune mai lungă şi mai puternic decât vasopresina, cu activitate presară mult mai mică. Desmopresina este mult mai rezistentă la acţiunile peptidazelor din cauza dezaminării la poziţia 1, ceea ce explică durata mai lungă de acţiune. Înlocuirea L-argininei cu D- în poziţia 8 explică efectele sale vasoconstrictoare mult mai scăzute.

Vasopresina este cunoscută şi ca hormon antidiuretic hipofizar (ADH). Acest hormon poate efectua modificări gradate în permeabilitatea porţiunii distale a nefronului mamiferului la apă, rezultând fie conservarea, fie excreţia apei; astfel, modulează reabsorbţia tubulară renală a apei. S-a demonstrat că ADH creşte producţia de cAMP în mai multe ţesuturi. Teofilina, care promovează AMPc prin inhibarea enzimei (fosfodiesteraza) care îi catalizează hidroliza, provoacă modificări de permeabilitate similare cu cele cauzate de ADH. AMP ciclic efectuează, de asemenea, modificări similare de permeabilitate; prin urmare, se sugerează că AMPc este implicat în mecanismul de acţiune al ADH.

Acţiunile nonrenale ale vasopresinei includ efectele sale vasoconstrictoare şi acţiunile neurotransmiţătorilor în sistemul nervos central, cum ar fi reglarea secreţiei de ACTH, a circulaţiei şi a temperaturii corpului.

ADH este utilă terapeutic în tratamentul diabetului insipid de origine hipofizară. De asemenea, a fost folosit pentru a ameliora pareza şi distensia intestinală.

Oxitocina este denumită în mod corespunzător datorită acţiunii sale oxitocice. Oxitocina exercită efecte stimulatoare asupra muşchilor netezi ai uterului şi a glandei mamare şi are un efect relaxant.

efect asupra muşchiului neted vascular atunci când este administrat în doze mari. Este considerat medicamentul de elecţie pentru inducerea travaliului, în special în cazurile de inerţie hipotonică intrapartum. Oxitocina este, de asemenea, utilizată în avortul inevitabil sau incomplet după a 20-a săptămână de gestaţie. De asemenea, poate fi utilizat pentru a preveni sau controla hemoragia şi pentru a corecta hipotonicitatea uterină. În unele cazuri, oxitocina este utilizată pentru a promova ejecţia laptelui; acţionează prin contractarea mioepiteliului glandelor mamare. Oxitocina este de obicei administrată parenteral prin perfuzie intravenoasă, injecţie intravenoasă sau injecţie intramusculară. Sunt disponibile şi comprimate bucale cu citrat de oxitocină, dar rata de absorbţie este imprevizibilă, iar administrarea bucală este mai puţin precisă. Administrarea locală (spray nazal) cu 2 sau 3 minute înainte de alăptare pentru a promova ejecţia laptelui este uneori recomandată.33 A se vedea tabelul 27.5 pentru lista produselor.

Injecţie cu oxitocină, USP. Injectarea de oxitocină este o soluţie sterilă în apă pentru injectare cu principiul oxitocic preparată prin sinteză sau obţinută din lobul posterior al hipofizei la animale domestice sănătoase, folosite pentru hrana oamenilor. pH-ul este de 2,5 până la 4,5; termen de valabilitate, 3 ani.

Preparatele de oxitocină sunt utilizate pe scară largă cu sau fără amniotomie pentru a induce şi stimula travaliul. Deşi injectarea este calea obişnuită de administrare, calea sublinguală este extrem de eficientă. De asemenea, căile de administrare sublinguale şi intranazale (soluţie nazală de oxitocină, USP) vor stimula scăderea laptelui.

Vasopresină injectabilă, USP. Injecţia cu vasopresină (Pitressin) este o soluţie sterilă a principiului presor solubil în apă al lobului posterior al hipofizarului la animalele domestice sănătoase, utilizate în hrana oamenilor; de asemenea, poate fi preparat prin sinteză. Fiecare mililitru poseda o activitate presora egala cu 20 de unitati hipofizare posterioare USP; termen de valabilitate, 3 ani.

Tannat de vasopresină. Tanatul de vasopresină (Pitressin Tannate) este un tanat de vasopresină insolubil în apă, administrat intramuscular (1,5-5,0 unităţi presoare zilnic) pentru durata prelungită de acţiune prin eliberarea lentă a vasopresinei. Este deosebit de util pentru pacienţii care au diabet insipid, dar nu trebuie niciodată utilizat intravenos.

Felipresină. Felipresina, 2-L-fenilalanina-8-L-lizin vasopresina, are activitate antidiuretică relativ scăzută şi activitate oxitocică redusă. Are o activitate presară considerabilă (adică, vasoconstrictoare), care diferă de cea a epinefrinei (adică, în urma constricţiei capilare în intestin, scade presiunea în vena portă, în timp ce epinefrina creşte presiunea portală). Felipresina provoacă, de asemenea, creşterea fluxului sanguin renal la pisică, în timp ce epinefrina duce la o scădere a fluxului

sanguin renal. Felipresina este de cinci ori mai eficientă ca vasopresor decât este vasopresina lizină şi este recomandată în chirurgie pentru a minimiza fluxul sanguin, în special în obstetrică şi ginecologie.

Lipresina. Lipresina este vasopresină 8-L-lizină sintetică, o polipeptidă similară cu ADH. Analogul de lizină este considerat mai stabil şi este absorbit rapid din mucoasa nazală. Lipresina (Diapid) este disponibilă farmaceutic sub formă de soluţie topică, spray, 50 de unităţi presoare (185 ^g)/ml în recipiente de 5 ml. Doza obişnuită, topic (intranazal), unul sau mai multe spray-uri aplicate pe una sau ambele nări o dată sau de mai multe ori pe zi.

Acetat de desmopresină. Acetatul de desmopresină (DDAVP, Stimate) este 1-desamino-8-D-arginina vasopresină sintetică. Eficacitatea sa, uşurinţa de administrare (intranazală), durata lungă de acţiune şi lipsa efectelor secundare îl fac medicamentul de elecţie pentru tratamentul diabetului insipid central. De asemenea, poate fi administrat intramuscular sau intravenos. Este de preferat injectarea cu vasopresină şi antidiureticele orale pentru utilizare la copii. Este indicat în tratamentul polidipsiei temporare şi poliuriei asociate cu traumatisme sau intervenţii chirurgicale în regiunea hipofizară.

Hormoni pancreatici

Relaţiile dintre nivelurile de lipide şi glucoză din sânge şi tulburările generale ale metabolismului lipidelor întâlnite la subiecţii diabetici au primit atenţia multor chimişti şi clinicieni. Pentru a înţelege diabetul zaharat, complicaţiile sale şi tratamentul acestuia, trebuie să începem cu biochimia de bază a pancreasului şi modul în care carbohidraţii sunt corelaţi cu metabolismul lipidic şi proteic. Pancreasul produce insulina, precum si glucagon; Celulele jB secretă insulina, iar celulele «-celulele secretă glucagon. Insulina este luată în considerare mai întâi.

INSULINĂ

Unul dintre marile triumfuri ale secolului al XX-lea a avut loc în 1922, când Banting şi Best34 au extras insulina din pancreasul câinelui. Progresele în biochimia insulinei au fost revizuite cu accent pe biosinteza proinsulinei, conversia proinsulinei în insulină, secreţia de insulină, receptorii de insulină, metabolismul, efectele sulfonilureelor şi aşa mai departe.35-38.

Insulina este sintetizată de celulele jB insulare dintr-un precursor polipeptidic cu 86 de aminoacizi, proinsulină.39 Proinsulina însăşi este sintetizată în poliribozomii reticulului endoplasmatic grosier al celulelor jB dintr-un precursor polipeptidic şi mai mare, preproinsulină. Lanţul B al preproinsulinei este extins la capătul NH2-terminal cu cel puţin 23 de aminoacizi. Proinsulina traversează apoi aparatul Golgi şi intră în granulele de depozitare, unde are loc conversia în insulină.

Conversia proteolitică ulterioară a proinsulinei în insulină este realizată prin îndepărtarea reziduului Arg-Arg la poziţiile 31 şi 32 şi a reziduului Arg-Lys la poziţiile 64 şi 65 de către o

endopeptidază care seamănă cu tripsina în specificitatea ei şi o carboxipeptidază B40 activată cu tiol.

Acţiunile acestor enzime proteolitice asupra proinsulinei au ca rezultat formarea unor cantităţi echimolare de insulină şi a peptidei C de legătură. Molecula de insulină rezultată este formată din lanţuri A şi B, cu 21 şi, respectiv, 31 de resturi de aminoacizi. Lanţurile sunt conectate prin două legături disulfurice, cu o legătură disulfurică suplimentară în lanţul A (Fig. 27.6).

Structura tridimensională a insulinei a fost determinată prin analiza cu raze X a monocristalelor. Aceste studii au demonstrat că bioactivitatea ridicată a insulinei depinde de integritatea conformaţiei generale. Forma biologic activă a hormonului este considerată a fi monomerul. Regiunea de legare la receptor constă din A-1 Gly, A-4 Glu, A-5 Gln, A-19 Tyr, A-21 Asn, B-12 Val, B-16 Tyr, B-24 Phe şi B-26 Tyr. Structura cristalină tridimensională pare să fie conservată în soluţie şi în timpul interacţiunii sale cu receptorul.

Secvenţa de aminoacizi a insulinelor de la diferite specii de animale a fost examinată.35 Detalii despre acestea sunt prezentate în

Tabelul 27.6. Din analiză reiese că schimbări frecvente ale secvenţei au loc în inelul disulfuric intercatenar (poziţiile 8, 9 şi 10). Secvenţa hormonală a insulinei porcine este cea mai apropiată de cea a oamenilor, diferă doar prin înlocuirea unui reziduu de alanină la capătul COOH-terminal al lanţului B. Prin urmare, insulina porcină este un bun material de plecare pentru sinteza insulinei umane.

Insulina alcătuieşte 1% din ţesutul pancreatic, iar granulele de proteine secretoare conţin aproximativ 10% insulină. Aceste granule fuzionează cu membrana celulară cu eliberarea simultană a cantităţilor echimolare de insulină şi a peptidei C. Insulina intră în vena portă şi aproximativ 50% este îndepărtată în prima trecere prin ficat. Timpul de înjumătăţire plasmatică al insulinei este de aproximativ 4 minute, comparativ cu 30 de minute pentru peptida C.

De obicei, insulina exogenă este slab antigenică. S-a observat că anticorpii de insulină neutralizează efectul hipoglicemiant al insulinei injectate. Locurile de legare a anticorpilor de pe insulină sunt destul de diferite de locurile implicate în legarea insulinei cu receptorii săi.41

Reglarea secreţiei de insulină este afectată de numeroşi factori, cum ar fi alimente, stimuli hormonali şi neuronali şi mecanisme ionice.42 La om, principalul substrat care stimulează eliberarea insulinei din celulele jB insulare este glucoza. Pe lângă glucoză, alte substraturi (de exemplu, aminoacizi, acizi graşi liberi şi corpi cetonici) pot stimula direct secreţia de insulină. Secretina şi ACTH pot stimula direct secreţia de insulină. Glucagonul şi alte peptide înrudite pot creşte secreţia de insulină, în timp ce somatostatina inhibă secreţia acesteia.

Mecanismele neuronale autonome joacă, de asemenea, un rol important în reglarea eliberării insulinei. În sistemul nervos simpatic, agoniştii adrenergici inhibă eliberarea de

insulină, în timp ce agoniştii ^-adrenergici stimulează eliberarea de insulină. În sistemul nervos parasimpatic, medicamentele colinomimetice stimulează eliberarea de insulină.

Insulina „clinică" care a fost cristalizată de cinci ori şi apoi supusă distribuţiei în contracurent (2-butanol: 1% acid dicloroacetic în apă) produce aproximativ 90% insulină A, cu cantităţi variate de insulină B împreună cu alte componente minore. A şi B diferă printr-o grupare amidă şi au aceeaşi activitate. Analiza membrului final, studiile de sedimentare şi difuzie indică un Mr de aproximativ 6.000. Valoarea de 12.000 Mr pentru insulină care conţine urme de zinc (obţinută prin metode fizice) este probabil un produs de asociere bimoleculară cu ajutorul zincului. Insulina a fost prima proteină pentru care a fost determinată o secvenţă completă de aminoacizi. Studiile extinse ale Sanger43 şi alţii au elucidat secvenţa de aminoacizi şi structura insulinei. Katsoyannis44 şi alţii au urmat cu sinteza lanţurilor A şi B de insulină umană, bovină şi de oaie. Lanţurile A şi B au fost combinate pentru a forma insulină cu randamente de 60% până la 80%, cu o activitate specifică comparabilă cu cea a hormonului natural.

Sinteza totală a insulinei umane a fost raportată de Rittel şi colab.45 Aceşti lucrători au sintetizat selectiv molecula finală reticulată în mod corespunzător prin grupări disulfură (-SS-) cu randamente cuprinse între 40% şi 50%, în timp ce metodele de sinteză anterioare implicau combinarea aleatorie a lanţurilor A şi B ale moleculei preparate separat.

Tehnologia rDNA a fost aplicată cu succes în producţia de insulină umană la scară comercială. Insulina umană este produsă în Escherichia coli modificată genetic.46 Eli Lilly şi Co., în cooperare cu Genentech, au început să comercializeze insulină umană derivată din rDNA (Humulin) în 1982. Există două metode disponibile de aplicare a tehnologiei rDNA în producţia de insulină umană. Metoda anterioară a implicat inserarea genelor, pentru producerea fie a lanţului A sau B al moleculei de insulină, într-o tulpină specială de E. coli (KI2) şi, ulterior, combinarea chimică a celor două lanţuri pentru a produce o insulină care este identică structural şi chimic cu insulina umană pancreatică. A doua metodă, şi mai recentă, implică inserarea genelor pentru întreaga moleculă de proinsulină în celule speciale de E. coli care sunt apoi crescute prin fermentaţie. Peptida C de conectare este apoi scindată enzimatic din proinsulină pentru a produce insulină umană.47 Insulina umană produsă prin tehnologia ADNr este mai puţin antigenică decât cea din surse animale.

Deşi insulina este uşor disponibilă din surse naturale (de exemplu, ţesutul pancreatic porc şi bovin), sintezele parţiale şi modificările moleculare au fost dezvoltate ca bază pentru studiile SAR. Astfel de studii au arătat că unităţile de aminoacizi nu pot fi îndepărtate din lanţul peptidic de insulină A fără o pierdere semnificativă a activităţii hormonale. Câţiva aminoacizi ai lanţului B, totuşi, nu sunt consideraţi esenţiali pentru activitate. Până la primele şase şi ultimele trei unităţi de aminoacizi pot fi îndepărtate fără scăderea semnificativă a activităţii.23

Doi analogi de insulină, care diferă de hormonul părinte prin faptul că capătul NH2-terminal al glicinei din lanţul A (A1) a fost înlocuit cu L- şi, respectiv, D-alanină.

sintetizat de Cosmatos et al.48 pentru studii SAR. Potenţele relative ale analogilor l şi d dezvăluie SAR-uri interesante. Analogii l- şi D-alaninei sunt 9,4% şi, respectiv, 95% la fel de puternici ca insulina în oxidarea glucozei. Afinitatea relativă de legare la celulele adipoase izolate este raportată a fi de aproximativ 10% pentru l şi 100% pentru analogul d. Aparent, substituţia pe carbonul a al glicinei A1 a insulinei, cu un metil într-o configuraţie particulară, interferează cu legarea; prin urmare, analogul rezultat (cel al L-alaninei) este mult mai puţin activ. Substituţia metilului în configuraţia opusă nu afectează nici legarea, nici bioactivitatea.

Modificările moleculare ale insulinei asupra grupărilor amino par să reducă bioactivitatea, dar modificările grupării e-amino a lizinei numărul 29 de pe lanţul B (B-29) pot produce analogi activi. În consecinţă, May şi colab.49 au sintetizat Ne-(+)-biotinil insulina, care era echipotent cu insulina naturală. Complexele acestui derivat de biotinil-insulină cu avidină au fost de asemenea preparate şi evaluate biologic; aceste complexe au prezentat o scădere a potenţei la 5% din cea a insulinei. Astfel de complecşi conjugaţi cu feritină sunt de aşteptat să fie utili în dezvoltarea coloraţiilor la microscopul electronic ale receptorilor de insulină.

Modificarea structurii terţiare a insulinei pare să reducă drastic activitatea biologică, precum şi legarea receptorilor. Structura tridimensională furnizată de cristalografia cu raze X a monomerului de insulină a scos la iveală o faţă hidrofobă expusă despre care se crede că este implicată direct în interacţiunea cu receptorul.50 Astfel, pierderea activităţii biologice a derivaţilor de insulină, produsă prin modificarea chimică, poate fi interpretată în termeni de afectare negativă a acestei regiuni hidrofobe. De asemenea, variaţia speciilor în această regiune hidrofobă este foarte neobişnuită.

Insulina este inactivată in vivo de (a) un sistem imunochimic din sângele pacienţilor trataţi cu insulină, (b) reducerea legăturilor disulfurice (probabil de glutation) şi (c) insulinaza (o enzimă proteolitică) care apare în ficat. Pepsina şi chimotripsina hidrolizează unele legături peptidice care duc la inactivare. Insulina este inactivată de agenţi reducători precum bisulfitul de sodiu, acidul sulfuros şi hidrogenul.

Progresele în domeniul mecanismelor moleculare ale insulinei au fost revizuite36-38,51 cu accent pe interacţiunile receptorilor, efectul asupra structurii şi funcţiilor membranei, efectele asupra enzimelor şi rolul mesagerilor secundari. Se crede că receptorul de insulină este un complex glicoproteic cu un Mr ridicat. Se crede că receptorul este format din patru subunităţi: două unităţi identice a cu un Mr de aproximativ 130.000 d şi două identice [3 unităţi cu un Mr de 95.000 d, unite între ele prin legături disulfurice. Subunităţile a sunt în primul rând responsabile pentru legarea insulinei la receptorul său, iar subunităţile [3] se crede că posedă activitate intrinsecă a proteinei kinazei care este stimulată de insulină. Efectul principal al insulinei poate fi o stimulare a kinazei care duce la fosforilarea receptorului, precum şi a altor proteine intracelulare.52,53 În plus, legarea insulinei de receptorii săi poate duce la generarea unui al doilea mesager intracelular solubil (posibil o peptidă) care poate media o anumită activitate a insulinei legată de activarea enzimelor şi enzimelor dehidrogenetaruvazei şi dehidrogenetaruvazei. Complexul receptor de insulină devine interiorizat şi poate servi ca vehicul pentru translocarea insulinei la lizozomi, în care

poate fi descompus şi reciclat înapoi în membrana plasmatică. Timpul de înjumătăţire al insulinei este de aproximativ 10 ore.

Legarea insulinei de ţesutul ţintă este determinată de mai mulţi factori. Numărul de receptori din ţesutul ţintă şi afinitatea lor pentru insulină sunt doi factori importanţi. Aceşti factori variază substanţial de la ţesut la ţesut. Un alt aspect important este concentraţia de insulină în sine. Nivelurile crescute de insulină circulantă scad numărul de receptori de insulină de pe suprafeţele celulelor ţintă şi invers. Alţi factori care afectează legarea insulinei de receptorii săi includ pH-ul, temperatura, compoziţia lipidelor membranei şi puterea ionică.53 Prin urmare, este de imaginat că afecţiunile asociate cu rezistenţa la insulină, cum ar fi obezitatea şi diabetul zaharat de tip 1 şi tip 2, ar putea fi cauzate de modificarea activităţii receptorilor kinazei sau de deteriorarea generării de mesageri secundi ai peptidelor (substraturile peptidelor), de degradare a mesagerului scazut, sau de degradare a mesagerului. (enzime implicate în activitatea metabolică) pentru mesager sau receptor kinaza.54

Efectele metabolice ale insulinei. Insulina are efecte pronunţate asupra metabolismului carbohidraţilor, lipidelor şi proteinelor.55 Principalele ţesuturi afectate de insulină sunt muşchii (cardiaci şi scheletici), ţesutul adipos şi ficatul. Rinichiul este mult mai puţin sensibil, iar alţii (de exemplu, ţesutul creierului şi celulele roşii din sânge) nu răspund deloc. Acţiunile insulinei sunt foarte complexe şi diverse. Deoarece multe dintre acţiunile insulinei sunt mediate de mesageri secundi, este dificil să se facă distincţia între acţiunile sale primare şi secundare.

În ţesutul muscular şi adipos, insulina promovează transportul glucozei şi al altor monozaharide prin membranele celulare; de asemenea, facilitează transportul aminoacizilor, ionilor de potasiu, nucleozidelor şi fosfatului ionic. Insulina activează, de asemenea, anumite enzime - kinaze şi glicogen sintetaza în ţesutul muscular şi adipos. În ţesutul adipos, insulina scade eliberarea de acizi graşi indusă de epinefrină sau glucagon. cAMP promovează eliberarea acizilor graşi din ţesutul adipos; prin urmare, este posibil ca insulina să scadă eliberarea de acizi graşi prin reducerea nivelurilor tisulare de AMPc. Insulina facilitează, de asemenea, încorporarea aminoacizilor intracelulari în proteine.

Se crede că insulina influenţează sinteza proteinelor la nivel ribozomal în diferite ţesuturi.56 În muşchii scheletici, insulina stimulează predominant translaţia prin creşterea ratei de iniţiere a sintezei proteinelor şi a numărului de ribozomi. În ficat, efectul predominant este asupra transcripţiei. În muşchii cardiaci, se crede că insulina scade rata de degradare a proteinelor.

În ficat, nu există nicio barieră în calea transportului glucozei în celule; cu toate acestea, insulina influenţează metabolismul hepatic, scăderea producţiei de glucoză, scăderea producţiei de uree, scăderea nivelului cAMP şi creşterea absorbţiei de potasiu şi fosfat. Nivelurile mai scăzute de cAMP au ca rezultat scăderea activităţii glicogen fosforilazei, ceea ce duce la descompunerea glicogenului diminuată şi creşterea activităţii glicogen sintetazei. Se pare că insulina induce enzime hepatice specifice implicate în glicoliză în timp ce inhibă

enzimele gluconeogene. Astfel, insulina promovează utilizarea glucozei prin glicoliză prin creşterea sintezei glucokinazei, fosfofructokinazei şi piruvat kinazei. Insulina scade disponibilitatea glucozei din gluconeogeneza prin suprimarea piruvat carboxilaza, fosfoenolpiruvat carboxikinaza, fructoza-1,6-difosfataza si glucozo-6-fosfataza.

Efectele insulinei asupra metabolismului lipidic sunt, de asemenea, importante. În ţesutul adipos, are o acţiune antilipolitică (adică, un efect care se opune descompunerii trigliceridelor de acizi graşi). De asemenea, scade aportul de glicerol către ficat. Astfel, la aceste două situsuri, insulina scade disponibilitatea precursorilor pentru formarea trigliceridelor. Insulina este necesară pentru activarea şi sinteza lipoprotein lipazelor, enzime responsabile de scăderea lipoproteinelor cu densitate foarte joasă (VLDL) şi a chilomicronilor din ţesutul periferic. Alte efecte includ stimularea sintezei acizilor graşi (lipogeneza) în ficat.

Diabetul zaharat este o boală sistemică cauzată de scăderea secreţiei de insulină sau scăderea sensibilităţii sau a răspunsului la insulină de către ţesutul ţintă (activitatea receptorului de insulină). Boala se caracterizează prin hiperglicemie, hiperlipidemie şi hiperaminoacidemie. Diabetul zaharat este frecvent asociat cu dezvoltarea bolilor microvasculare şi macrovasculare, neuropatie şi ateroscleroză. Au fost recunoscute şi clasificate diferite tipuri de diabet şi a fost discutată fiziopatologia lor.57

Cele două tipuri majore de diabet sunt diabetul zaharat de tip 1, diabet zaharat insulinodependent (IDDM) şi tipul 2, diabet zaharat nedependent de insulină (NIDDM). Diabetul de tip 1 (cunoscut şi sub denumirea de diabet juvenil) se caracterizează printr-o distrugere a [3-celulelor pancreatice, având ca rezultat o deficienţă a secreţiei de insulină. Complexele autoimune şi virusurile au fost menţionate ca două cauze posibile ale distrugerii celulelor ^8-. În general, în diabetul de tip 1, sensibilitatea receptorilor la insulină nu este scăzută. Diabetul de tip 2, cunoscut şi sub denumirea de diabet la adulţi, se caracterizează în primul rând prin defecte ale receptorului de insulină sau defecte ale receptorului postinsulinic. Nu există nicio distrugere a [3-celule, iar secreţia de insulină este relativ normală. În realitate însă, cele două tipuri de diabet prezintă o suprapunere considerabilă a caracteristicilor clinice.57

Diabetul zaharat este asociat atât cu microangiopatia (lezarea vaselor mai mici, de exemplu, ochii şi rinichii), cât şi cu macroangiopatia (lezarea vaselor mai mari, de exemplu, ateroscleroza). Hiperlipidemia (caracterizată printr-o creştere a concentraţiei de lipoproteine precum VLDL, lipoproteine cu densitate intermediară [iDL] şi LDL) a fost implicată în dezvoltarea aterosclerozei şi se ştie că apare în diabet. Hiperlipidemia severă poate duce la atacuri de pancreatită acută care pun viaţa în pericol. De asemenea, se pare că hiperlipidemia severă provoacă xantom. Având în vedere efectele insulinei asupra metabolismului lipidic, aşa cum s-a rezumat anterior, se poate raţionaliza că în diabetul de tip 2, în care pacientul poate avea de fapt un exces absolut de insulină, în ciuda dovezilor testelor de toleranţă la glucoză, efectul insulinei excesive asupra lipogenezei hepatice poate fi suficient pentru a creşte nivelurile de trigliceride VLD circulante. În diabetul de tip 1, cu

deficit de insulină, nivelul circulant al lipidelor poate crește, deoarece este disponibil prea mult precursor, acizii grași și carbohidrații ajungând la ficat.

Relația dintre manifestările metabolice carbohidratice ale diabetului zaharat și dezvoltarea bolilor microvasculare și macrovasculare a fost studiată pe larg.58,59 Devine din ce în ce mai clar că hiperglicemia joacă un rol major în dezvoltarea complicațiilor vasculare ale diabetului, inclusiv glomeruloscleroza intercapilară, ateroscleroza prematură, retinopatia cu proliferarea microsclerozei și retinopatia cu specificul său. și gangrena membrelor. În primul rând, hiperglicemia determină o creștere a activității lizinhidroxilazei și galactozil transferazei, două enzime importante implicate în sinteza glicoproteinelor. Creșterea sintezei de glicoproteine în colagenul membranei bazale a rinichilor poate duce la dezvoltarea glomerulosclerozei diabetice. În al doilea rând, absorbția crescută a glucozei de către țesuturile nesensibile la insulină (de exemplu, celulele nervoase Schwann și celulele cristalinului ocular) are loc în timpul hiperglicemiei. Glucoza intracelulară este transformată enzimatic mai întâi în sorbitol și apoi în fructoză. Acumularea acestor zaharuri în interiorul celulelor crește presiunea osmotică în celulele lentilelor oculare și celulele Schwann, ceea ce duce la creșterea absorbției de apă și la afectarea funcțiilor celulare. Se crede că unele forme de cataractă diabetică și neuropatie diabetică sunt cauzate de această cale. În al treilea rând, hiperglicemia poate precipita glicozilarea neenzimatică a diferitelor proteine din organism, inclusiv hemoglobina, albumina serică, lipoproteina, fibrinogenul și proteina membranei bazale. Se crede că glicozilarea modifică structurile terțiare ale proteinelor și, posibil, rata lor de metabolism. Viteza de glicozilare este o funcție de concentrația de glucoză în plasmă și de durata hiperglicemiei. Inutil să spunem că acest mecanism ar putea juca un rol important atât în leziunile macrovasculare, cât și în cele microvasculare. În sfârșit, hiperglicemia crește rata de agregare și aglutinizare a trombocitelor circulante. Trombocitele joacă un rol important în promovarea aterogenezei. Creșterea ratei de agregare și aglutinizare a trombocitelor duce la dezvoltarea microembolilor, care pot provoca atacuri ischemice cerebrale tranzitorii, accidente vasculare cerebrale și infarcte.57

Conceptele terapeutice ale diabetului zaharat au fost revizuite de către Maurer.60 Această recenzie subliniază că terapia cu insulină nu previne întotdeauna complicațiile grave. Chiar și pacienții diabetici considerați sub control terapeutic cu insulină întâmpină fluctuații mari ale concentrației de glucoză din sânge și se presupune că aceste fluctuații provoacă în cele din urmă complicații grave ale diabetului (de exemplu, leziuni renale, degenerare a retinei, ateroscleroză prematură, cataractă, disfuncție neurologică și predispoziție la gangrenă).

Preparate cu insulină. Diferitele preparate de insulină disponibile comercial sunt enumerate în Tabelul 27.7. Insulina amorfă a fost prima formă disponibilă pentru uz clinic. Purificarea ulterioară a produs insulină cristalină, care acum este numită în mod obișnuit „insulina obișnuită". Injecția de insulină, USP, este făcută din cristale de insulină de zinc. De ceva timp, soluții obișnuite de insulină au fost preparate la un pH de 2,8 până la 3,5; dacă pH-ul ar fi crescut peste intervalul acid, s-ar forma particule. Cu toate acestea, insulina mai înalt purificată poate fi menținută în soluție pe un interval

mai larg de pH, chiar şi atunci când nu este tamponată. Soluţiile de insulină neutră au o stabilitate mai mare decât soluţiile acide; Soluţiile neutre de insulină menţin potenţa aproape maximă atunci când sunt păstrate până la 18 luni la 5°C şi 25°C. După cum este menţionat în Tabelul 27.7, diferitele preparate diferă în ceea ce priveşte debutul şi durata acţiunii. Un dezavantaj major al insulinei obişnuite este durata sa scurtă de acţiune (5-7 ore), ceea ce necesită administrarea acesteia de mai multe ori pe zi.

Au fost făcute multe încercări de a prelungi durata de acţiune a insulinei, de exemplu, dezvoltarea formelor de insulină mai puţin solubile în apă decât insulina obişnuită foarte solubilă (în fluidele corpului). Preparatele de insulină protamină s-au dovedit a fi mai puţin solubile şi mai puţin uşor absorbite din ţesutul corpului. Suspensiile de protamină zinc insulină (PZI) au avut o acţiune chiar mai lungă (36 de ore) decât insulina protamină; acestea sunt preparate prin amestecarea insulinei, protaminei şi clorurii de zinc cu o soluţie tamponată. Raporturile obişnuite de insulină/PZI în preparatele utile clinic variază de la 2:1 la 4:1.

Suspensia de insulină cu izofan încorporează unele dintre calităţile injectării obişnuite de insulină şi are de obicei o acţiune suficient de lungă (deşi nu la fel de mult ca PZI) pentru a proteja pacientul din prima zi pe următoarea (termenul de izofan este derivat din grecescul iso şi phane, adică egal şi, respectiv, aspect). Insulina izofană este preparată prin controlul atent al raportului protamină/insulină şi formarea unei entităţi cristaline care conţine cantităţi stoechiometrice de insulină şi protamină. (Insulina izofană este cunoscută şi sub numele de NPH; N indică pH neutru, P reprezintă protamină, iar H pentru Hegedorn, dezvoltatorul produsului.) Insulina NPH are un debut mai rapid şi o durată de acţiune mai scurtă (28 de ore) decât PZI. NPH se administrează în doze unice de dimineaţă şi în mod normal prezintă o activitate mai mare în timpul zilei decât noaptea. NPH şi insulina obişnuită pot fi combinate convenabil şi eficient pentru mulţi pacienţi cu diabet.

Pozologia diferitelor preparate de insulină este rezumată în Tabelul 27.7.

O preocupare majoră cu insulinele PZI şi NPH este antigenicitatea potenţială a protaminei (obţinută din peşte). Această îngrijorare a dus la dezvoltarea insulinelor lente. Prin variarea cantităţilor de zinc în exces, prin utilizarea unui tampon acetat (în loc de fosfat) şi prin ajustarea pH-ului, s-au preparat două tipuri de insulină lente. La concentraţii mari de zinc, o formă microcristalină precipită şi se numeşte ultralentă. Insulina ultralente este relativ insolubilă şi are un debut mai lent şi o durată de acţiune mai lungă decât PZI. La o concentraţie relativ scăzută de zinc, precipită o formă amorfă şi se numeşte insulină semilentă. Acesta din urmă este mai solubil şi are un debut mai rapid şi o durată de acţiune mai scurtă decât insulinele obişnuite. Un al treilea tip de suspensie de insulină, insulina lente, este un amestec 70:30 de insuline ultralente şi semilente. Insulina Lente are un debut rapid si o durata intermediara de actiune (comparabila cu cea a insulinei NPH). Insulinele Lente sunt incompatibile chimic cu insulinele PZI şi NPH din cauza sistemului tampon diferit utilizat la prepararea acestor insuline (un tampon acetat este utilizat în insulinele lente şi un tampon fosfat este utilizat în insulinele PZI şi NPH). Dozajul şi sursele sunt rezumate în Tabelul 27.8.

În plus, insulina obişnuită va rămâne cu acţiune rapidă atunci când este combinată cu NPH, dar nu şi atunci când este adăugată la lente. Acţiunea rapidă a insulinei obişnuite este neutralizată de excesul de zinc prezent în insulina lente.54 Sunt disponibile produse similare61 care conţin insulină umană derivată din ADNr (în locul insulinei derivate din bovine şi porcine).

Progresul în căile alternative de administrare a insulinei a fost determinat de problemele asociate cu terapia convenţională cu insulină, menţionate anterior. În primul rând, au fost dezvoltate diferite tipuri de dispozitive electromecanice (pompe de perfuzie) cu scopul de a reduce fluctuaţiile nivelurilor de glucoză din sânge asociate cu terapia convenţională cu insulină (injecţii subcutanate). Aceste pompe de perfuzie continuă sunt fie sisteme cu buclă închisă, fie sisteme cu buclă deschisă. Scopul final al cercetării în acest domeniu este dezvoltarea unui dispozitiv implantabil (miniatural) fiabil pentru utilizare pe termen lung, care ar elimina necesitatea administrării zilnice şi a monitorizării nivelului de glucoză din sânge. Al doilea domeniu de cercetare studiază căi alternative de administrare, cum ar fi orală, nazală şi rectală. Rezultatele preliminare indică faptul că absorbţia insulinei la aceste locuri nu este uniformă şi este imprevizibilă. A treia abordare pentru corectarea problemelor terapiei convenţionale cu insulină este de a suplimenta pancreasul defect prin transplant cu un pancreas care funcţionează normal de la un donator adecvat. Problema majoră a acestei abordări este respingerea pancreasului donator de către primitor, precum şi problemele asociate cu drenarea enzimelor exocrine. O procedură modificată transplantează numai celule insulare pancreatice viabile sau pancreasul fetal sau neonatal. Cu toate acestea, rămâne posibilitatea ca, în diabetul de tip 1, celulele pancreatice jB nou transplantate să poată fi distruse prin acelaşi proces autoimun care a provocat boala în primul rând.

GLUCAGON

Glucagon, USP. Hormonul hiperglicemic-glicogenolitic elaborat de celulele «- ale pancreasului este cunoscut sub numele de glucagon. Conţine 29 de resturi de aminoacizi în secvenţa prezentată. Glucagonul a fost izolat din fracţia amorfă a unei probe de insulină comercială (4% glucagon).

TABELUL 27.8 Dozarea şi sursa preparatelor de insulină

Tipul de insulină USP

Puncte forte şi surse

Doza obişnuită pentru adulţi

U-40 mixt,

U-100 mixt: carne de vită purificată, porc; carne de porc purificată; uman biosintetic; uman semisintetic

U-500: carne de porc purificată

U-40 mixt,

U-400 mixt: carne de vită; carne de vită, porc purificată; carne de porc purificată; uman biosintetic; uman semisintetic

U-100: carne de porc purificată; uman semisintetic

U-40 mixt,

U-100 mixt: carne de vită; carne de vită purificată; carne de porc purificată; uman biosintetic; uman semisintetic

U-40 mixt,

U-100 mixt: carne de vită; carne de vită purificată

U-40 mixt,

U-100 mixt: carne de vită; carne de porc purificată

U-40 mixt,

U-100 mixt: carne de porc purificată

Hiperglicemie diabetică: SC, conform indicaţiilor medicului cu 15-30 de minute înainte de mese, până la tid sau qid

SC, conform indicaţiilor medicului, qd 30-60 minute înainte de micul dejun; o doză suplimentară înainte de micul dejun poate fi necesară pentru unii pacienţi cu aproximativ 30 de minute înainte de masă sau la culcare

SC, conform indicaţiilor medicului, câte 15-30 minute înainte de micul dejun sau conform instrucţiunilor

SC, conform indicaţiilor medicului, qd 30-60 minute înainte de micul dejun; o doză suplimentară poate fi necesară pentru unii pacienţi cu aproximativ 30 de minute înainte de masă sau la culcare

SC, conform indicaţiilor medicului, câte 30-60 minute înainte de micul dejun

SC, conform indicaţiilor medicului, qd 30-60 minute înainte de micul dejun; o doză suplimentară poate fi necesară pentru unii pacienţi cu aproximativ 30 de minute înainte de masă sau la culcare

SC, conform indicaţiilor medicului, câte 30-60 minute înainte de micul dejun

aConsultaţi USP DI pentru informaţii complete despre dozare. SC, subcutanat.

y I i
5Thr Ser Tyr“

Atenţia s-a concentrat asupra glucagonului ca factor în patologia diabetului uman. Conform lui Unger et al.62, următoarele observaţii susţin această implicaţie a glucagonului: niveluri crescute de glucagon în sânge (hiperglucagonemia) au fost observate în asociere cu fiecare tip de hiperglicemie; când secreţia atât de glucagon, cât şi de insulină este suprimată, hiperglicemia nu este observată decât dacă nivelurile de glucagon sunt restabilite la normal prin administrarea de glucagon; suprimarea eliberării glucagonului indusă de somatostatina la animalele şi oamenii diabetici restabileşte nivelul zahărului din sânge la normal şi ameliorează anumite alte simptome ale diabetului.

Unger şi colab.62 propun că, deşi rolul major al insulinei este reglarea transferului de glucoză din sânge la depozitarea în ţesuturile sensibile la insulină (de exemplu, ficat, grăsime şi muşchi), rolul glucagonului este reglarea mobilizării mediată de ficat a glucozei stocate. Principala consecinţă a concentraţiilor mari de glucagon este eliberarea mediată de ficat în sânge a unor concentraţii anormal de mari de glucoză, provocând astfel hiperglicemie persistentă. Acest lucru indică faptul că un exces relativ de glucagon este un factor esenţial în dezvoltarea diabetului.

Solubilitatea glucagonului este de 50 ^g/mL în majoritatea tampoanelor între pH 3,5 şi 8,5. Este solubil, 1 până la 10 mg/ml, în intervalele de pH 2,5 până la 3,0 şi 9,0 până la 9,5. Soluţiile de 200 ^g/mL la pH 2,5 până la 3,0 sunt stabile timp de cel puţin câteva luni la 4°C dacă sunt sterile. Pierderea activităţii prin formarea de fibrile are loc cu uşurinţă la concentraţii mari de glucagon la temperatura camerei sau mai sus, la pH 2,5. Punctul izoelectric pare să fie la pH 7,5 până la 8,5. Deoarece a fost izolat de insulina comercială, proprietăţile sale de stabilitate ar trebui să fie comparabile cu cele ale insulinei.

Ca şi în cazul insulinei şi al unora dintre ceilalţi hormoni polipeptidici, situsurile receptorilor sensibile la glucagon din celulele ţintă leagă glucagonul. Această interacţiune hormon-receptor duce la activarea adenilat-ciclazei membranare, care catalizează formarea cAMP. Astfel, nivelurile intracelulare de AMPc sunt crescute. Modul de acţiune al glucagonului în glicogenoliză este practic acelaşi cu mecanismul epinefrinei (adică stimularea adenilat-ciclazei). Ulterior, creşterea cAMP activează protein kinaza care catalizează fosforilarea fosforilaz kinazei la fosfofosforilază kinazei. Acesta din urmă este necesar pentru activarea fosforilazei pentru a forma fosforilaza a. În cele din urmă, fosforilaza a catalizează glicogenoliza, care stă la baza acţiunii hiperglicemiante a glucagonului. Deşi atât glucagonul, cât şi epinefrina exercită acţiune hiperglicemiantă prin AMPc, glucagonul afectează celulele hepatice, iar epinefrina afectează atât celulele musculare, cât şi cele hepatice.

Fain63 a trecut în revistă numeroasele fenomene asociate cu hormonii, membranele şi nucleotidele ciclice, inclusiv mai mulţi factori care activează glicogen fosforilaza în ficatul de şobolan. Aceşti factori implică nu numai glucagonul, ci şi vasopresina şi catecolaminele. Glucagonul şi jB-catecolaminele îşi mediază efectele asupra glicogen fosforilazei prin cAMP, dar pot implica şi alţi factori.

Glucagonul exercită alte efecte biochimice. Gluconeogeneza hepatică este stimulată de glucagon, iar aceasta este însoţită de formarea sporită a ureei. Glucagonul inhibă încorporarea aminoacizilor în proteinele hepatice. Sinteza acizilor graşi este redusă de glucagon. Formarea colesterolului este, de asemenea, redusă. Cu toate acestea, glucagonul activează lipazele hepatice şi stimulează cetogeneza. În cele din urmă, disponibilitatea acizilor graşi din trigliceridele hepatice este crescută, oxidarea acizilor graşi creşte acetil-CoA şi alte acil-CoA şi este promovată cetogeneza. Deoarece glucagonul influenţează creşterea nivelurilor de AMPc, eliberarea de glicerol şi acizi graşi liberi din ţesutul adipos este, de asemenea, crescută.

Glucagonul, al cărui efect reglator asupra metabolismului carbohidraţilor şi acizilor graşi este bine înţeles, este important din punct de vedere terapeutic. Este recomandat pentru tratamentul reacţiilor hipoglicemice severe cauzate de administrarea de insulină la pacienţii diabetici sau psihiatrici. Desigur, acest tratament este eficient doar atunci când este disponibil glicogenul hepatic. Greaţa şi vărsăturile sunt cele mai frecvent întâlnite reacţii la glucagon.

Doza uzuală: parenterală, adulţi, 500 ^g la 1 mg (0,5-1,0 U), repetată în 20 de minute dacă este necesar; pediatric, 25 ^g/kg greutate corporală, repetat în 20 de minute dacă este necesar.

Hormoni gastrointestinali

Există o gamă formidabilă de hormoni polipeptidici ai tractului gastrointestinal care include secretină, pancreozimincholecistochinină, gastrină, motilină, neurotensină, peptidă

intestinală vasoactivă, somatostatina şi altele. Au fost revizuite biosinteza, chimia, secreţia şi acţiunile acestor hormoni.64

GASTRIN

Gastrin este o polipeptidă cu 17 reziduuri izolată din mucoasa antrală. A fost izolat iniţial în două forme diferite. Într-una dintre forme, reziduul de tirozină din poziţia 12 este sulfatat. Ambele forme sunt biologic active. Răspunsul colinergic la prezenţa alimentelor în tractul gastrointestinal oferă stimulul pentru secreţia de gastrină. Scăderea pH-ului în stomac inhibă secreţia de gastrină. Au fost revizuite efectele modificării structurale a gastrinei asupra secreţiei de acid gastric.65 Aceste studii au relevat faptul că cele patru reziduuri de la capătul COOH păstrează o activitate biologică semnificativă şi că reziduul de aspartat este cel mai critic pentru activitate. Cea mai importantă acţiune a gastrinei este stimularea secreţiei de acid gastric şi pepsină. Alte acţiuni ale gastrinei includ creşterea secreţiei de enzime pancreatice; contracţia muşchilor netezi; secreţia de apă şi electroliţi de către stomac şi pancreas; absorbţia apei şi a electroliţilor de către intestinul subţire; şi secreţia de insulină, glucagon şi somatostatina. Un derivat sintetic pentapeptidic, pentagastrina, este utilizat în prezent ca secretagog al acidului gastric.

Pentagastrina. Pentagastrina (Peptavlon), un secretagog fiziologic al acidului gastric, este derivatul pentapeptidic sintetic: Nt-butiloxicarbonil-^-alanil-L-triptofil-L-metionil-L-aspartil-L-fenilalanil amida. Conţine amidă tetrapeptidică COOH-terminală (H • Try • Met • Asp • Phe • NH2), care este considerată a fi centrul activ al gastrinelor naturale. În consecinţă, pentagastrina pare să aibă proprietăţile fiziologice şi farmacologice ale gastrinelor, inclusiv stimularea secreţiei gastrice, secreţia de pepsină, motilitatea gastrică, secreţia pancreatică de apă şi bicarbonat, secreţia de enzime pancreatice, fluxul biliar şi debitul de bicarbonat, secreţia de factor intrinsec şi contracţia vezicii biliare.

Pentagastrina este indicată ca agent de diagnostic pentru a evalua funcţia secretorie a acidului gastric şi este utilă în testarea anaciditătii la pacienţii cu suspiciune de anemie pernicioasă, gastrită atrofică sau carcinom gastric, hipersecreţie în ulcer duodenal suspectat sau ulcer stomal postoperator şi tumoră Zollinger-Ellison.

Pentagastrina se administrează de obicei subcutanat; doza optimă este de 6 ^g/kg. Secreţia de acid gastric începe la aproximativ 10 minute după administrare, iar răspunsurile de vârf apar de obicei în 20 până la 30 de minute. Durata obişnuită de acţiune este de la 60 la 80 de minute. Pentagastrina are un timp de înjumătăţire plasmatică relativ scurt, poate mai puţin de 10 minute. Datele disponibile din studiile metabolice indică faptul că pentagastrina este inactivată de ficat, rinichi şi ţesuturile intestinului superior.

Contraindicaţiile includ hipersensibilitatea sau idiosincrazia la pentagastrină. Trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu boală pancreatică, hepatică sau biliară.

SECRETIN

Secretina este o polipeptidă cu 27 de aminoacizi care este similară structural cu glucagonul. Prezența acidului în intestinul subțire este cel mai important stimul fiziologic pentru secreția secretinei. Acțiunea principală a secretinei este asupra celulelor acinare pancreatice care reglează secreția de apă și bicarbonat. Secretina favorizează, de asemenea, secreția de enzime pancreatice, într-o măsură mai mică. Secretina inhibă eliberarea de gastrină și, prin urmare, a acidului gastric. De asemenea, crește timpul de golire a stomacului prin reducerea contracției sfincterului piloric.64

10 Leu—Ser

Secretina

COLECISTOKININA-PANCREOZIMINA

Inițial se credea că colecistochinina și pancreozimina sunt doi hormoni diferiți. Se credea că colecistokinina este responsabilă pentru contracția vezicii biliare, în timp ce se credea că pancreozimina induce secreția de enzime pancreatice. Acum este clar că ambele acțiuni sunt cauzate de o singură polipeptidă cu 3 3 reziduuri, denumită colecistochinină-pancreozimină (CCK-PZ). CCK-PZ este secretat în sânge ca răspuns la prezența alimentelor în duoden, în special a acizilor grași cu lanț lung. Cele cinci resturi de aminoacizi COOH-terminal sunt identice cu cele din gastrină. Octapeptida COOH-terminală păstrează activitatea completă a hormonului părinte.

Octapeptida se găsește în intestin, precum și în sistemul nervos central. SAR-urile colecistokininei au fost revizuite.64 Octapeptida COOH-terminală este prezentă în concentrații semnificative în sistemul nervos central. Acțiunile sale posibile aici, implicațiile terapeutice în tratamentul bolii Parkinson și schizofreniei și SAR au fost revizuite.65

PEPTIDA INTESTINALA VASOACTIVA

Peptida intestinală vasoactivă (VIP) este distribuită pe scară largă în organism și se crede că apare în tot tractul gastrointestinal. Este o polipeptidă cu 28 de reziduuri cu asemănări structurale cu secretina și glucagonul. Determină vasodilatație și crește contractibilitatea cardiacă. VIP stimulează secreția de bicarbonat, relaxează musculatura gastrointestinală și alți netezi, stimulează glicogeneza, inhibă secreția de acid gastric și stimulează secreția de insulină. A fost investigat rolul său hormonal și de neurotransmițător.66

PEPTIDĂ INHIBATORIE GASTRICĂ

Peptida inhibitoare gastrică (GIP) este o polipeptidă de 43 de aminoacizi izolată din duoden. Secreția de GIP în sânge este stimulată de alimente. Acțiunea principală a GIP este inhibarea secreției de acid gastric. Alte actiuni includ stimularea secretiei de insulina si glucagon si stimularea secretiei intestinale.64

MOTILIN

Motilin este o polipeptidă cu 22 de reziduuri izolată din duoden. Secreţia sa este stimulată de prezenţa acidului în duoden. Motilina inhibă activitatea motorie gastrică şi întârzie golirea gastrică.

Peptidă intestinală vasoactivă

NEUROTENSINA

Neurotensina este o peptidă cu 13 aminoacizi, izolată mai întâi din hipotalamus bovin. Acum a fost identificat în tractul intestinal. Mucoasa ileală conţine 90% din neurotensina totală a corpului. Este implicat ca un factor de eliberare pentru mai mulţi hormoni adenohipofizari. Determină vasodilataţie, creşte permeabilitatea vasculară şi creşte secreţia de gastrină. Scade secretia de acid gastric si secretina.

Hormonul paratiroidian

Acest hormon este o polipeptidă liniară care conţine 84 de resturi de aminoacizi. Studiile SAR67 ale hormonului paratiroidian bovin au arătat că activitatea biologică este reţinută de un fragment NH2-terminal format din opt resturi de aminoacizi. Reglează concentraţia ionilor de calciu în plasmă în limitele normale, în ciuda variaţiilor în aportul de calciu, excreţia şi anabolismul în os. În plus, pentru acest hormon, cAMP este implicat ca un al doilea mesager. Hormonul paratiroidian activează adenilat ciclaza în celulele renale şi scheletice, iar acest efect promovează formarea cAMP din ATP. AMPc măreşte sinteza şi eliberarea enzimelor lizozomale necesare pentru mobilizarea calciului din oase.

Injecţie cu paratiroidă, USP. Injecţia cu paratiroidă a fost utilizată terapeutic ca agent antihipocalcemic pentru controlul temporar al tetaniei în hipoparatiroidismul acut.

Teriparatidă (Forteo). Teriparatida este o formă recombinată de hormon paratiroidian, care este utilizată pentru tratamentul osteoporozei la bărbaţi şi la femeile aflate în postmenopauză. Regiunea N-terminală posedă 34 de aminoacizi, care sunt identici cu regiunea biologic activă a secvenţei de 84 de aminoacizi a hormonului paratiroidian uman. S-a demonstrat că acţionează asupra osteoblastelor pentru a stimula creşterea osoasă nouă şi pentru a îmbunătăţi densitatea osoasă.

CALCITONINA

Calcitonina (tirocalcitonina) este un hormon polipeptidic cu 32 de aminoacizi secretat de celulele parafoliculare ale glandelor tiroide ca răspuns la hipocalcemie. Întreaga peptidă cu 32 de reziduuri pare să fie necesară pentru activitate, deoarece fragmentele mai mici sunt total inactive. Caracteristicile structurale comune ale calcitoninei izolate de la diferite specii sunt o prolinamidă terminală COOH, o legătură disulfurică între resturile 1 şi 7 la capătul NH2 şi o lungime a lanţului de 32 de resturi. Calcitonina inhibă resorbţia calciului din oase, provocând hipocalcemie, cu modificări paralele ale concentraţiei plasmatice de fosfat. În general, calcitonina anulează efectele osteolitice ale hormonului paratiroidian.

Potenţialele utilizări terapeutice ale calcitoninei sunt în tratamentul hiperparatiroidismului, osteoporozei şi a altor tulburări osoase, hipercalcemiei maligne şi hipercalcemiei idiopatice.

Calcitonina

Capitolul 27 W Proteine, enzime şi hormoni peptidici 905 de lire sterline care inhibă ECA au găsit o utilizare terapeutică ca agenţi antihipertensivi (de exemplu, captopril). Sinteza şi activitatea biologică a mai multor inhibitori ai ECA au fost revizuite.69 Mai mult, agenţii utilizaţi pentru a ţinti această enzimă sunt discutaţi în secţiunea cardiovasculară a acestui manual.

Amida de angiotensină. Amida de angiotensină (Hipertensină) este o polipeptidă sintetică (octapeptidă angiotensină 1-L-aspariginil-5-L-valină) şi are o activitate presoare de două ori mai mare decât angiotensinei II. Este disponibil farmaceutic sub formă de pulbere liofilizată pentru injecţie (0,5-2,5 mg diluat în 500 ml de clorură de sodiu injectabil sau dextroză 5% pentru injecţie) pentru a fi administrat prin perfuzie continuă. Efectul presor al angiotensinei se datorează creşterii rezistenţei periferice; constrânge vasele de rezistenţă, dar are o acţiune de stimulare mică sau deloc asupra inimii şi un efect redus asupra vaselor de capacitate. Angiotensina a fost utilizată ca adjuvant în diferite stări hipotensive. Este util în principal în controlul hipotensiunii acute în timpul administrării de anestezice generale care sensibilizează inima la efectele catecolaminelor.

Angiotensinogen

^Renin

1Asp Phe — Lui

11 Ln
Arg Pro Leu10

Vai Lui

Angiotensine

Sinteza angiotensinelor în plasmă este iniţiată de acţiunea catalitică a reninei (o peptidază elaborată de rinichi) asupra angiotensinogenului, o ^-globulină produsă de ficat şi găsită în plasmă. Acţiunea hidrolitică a reninei asupra angiotensinogenului produce angiotensină I, o decapeptidă constând din primele 10 reziduuri ale segmentului NH2-terminal al angiotensinogenului. Angiotensina I are activitate farmacologică slabă. Este transformat în angiotensină II, o octapeptidă, prin acţiunile catalitice ale enzimei de conversie a

angiotensinei (ACE). Angiotensina II este o peptidă foarte activă şi este hidrolizată la angiotensină III, o heptapeptidă, de către o aminopeptidază. Angiotensina III păstrează cea mai mare parte a activităţii farmacologice a precursorului său. Degradarea ulterioară a angiotensinei III duce la fragmente de peptide inactive farmacologic.

Angiotensina II este forma cea mai activă; prin urmare, este cea mai investigată angiotensină pentru acţiunea farmacologică şi SAR. Cele două acţiuni principale ale angiotensinei II sunt vasoconstricţia şi stimularea sintezei şi secreţiei de aldosteron de către cortexul suprarenal. Ambele acţiuni duc la hipertensiune arterială.

Au fost revizuite mecanismele şi locurile de acţiune ale agoniştilor şi antagoniştilor angiotensinei în ceea ce priveşte activitatea biologică şi interacţiunile receptorilor.68 În plus, com-

Tyr — minciună5

Plasmakinine

Bradikinina şi kalidina sunt vasodilatatoare şi agenţi hipotensivi puternici care au structuri peptidice diferite: bradikinina este o nonapeptidă, în timp ce kalidina este o decapeptidă. Kallidin este lisil-bradikinină; adică are o lizină suplimentară la capătul NH2 al lanţului. Aceşti doi compuşi sunt disponibili din kininogen, o globulină din sânge, prin hidroliză. Tripsina, plasmina sau proteazele anumitor veninuri de şarpe pot cataliza hidroliza kininogenului.

Bradikinina este unul dintre cele mai puternice vasodilatatoare cunoscute; 0,05 până la 0,5 ^g/kg intravenos poate scădea tensiunea arterială la toate mamiferele investigate până acum.

Deşi kininele în sine nu sunt utilizate ca medicamente, preparatele enzimatice de kalikreină care eliberează bradikinina din precursorul inactiv au fost utilizate în tratamentul bolii Raynaud, claudicaţiei şi bolilor circulatorii ale fondului ocular. (Kalikreinele este termenul folosit pentru a desemna grupul de enzime proteolitice care catalizează hidroliza kininogenului, formând bradikinină.)

SUBSTANŢA P

Substanţa P este o polipeptidă constând din 11 resturi de aminoacizi. A fost implicată în transmiterea informaţiei senzoriale „dureroase" prin măduva spinării către centrii superiori din sistemul nervos central.70-72 Substanţa P este localizată în fibrele senzoriale aferente primare. Alte efecte farmacologice sunt vasodilataţia, stimularea muşchilor netezi, stimularea secreţiei salivare şi diureza. În plus, această neuropeptidă contribuie la unele răspunsuri inflamatorii. Aproximativ 50% dintre neuropeptidele cunoscute sunt sintetizate

ca precursori extinşi a glicinei biologic inactivi care necesită o amidare posttranslaţională carboxi-terminală pentru activitatea biologică. Enzimele de amidare sunt responsabile pentru conversia grupării carboxil a neuropeptidei în gruparea amidă corespunzătoare şi includ cele două enzime de amidare peptidilglicină a-monooxigenază (PAM) şi peptidilamidoglicolat lază (PGL), care lucrează secvenţial pentru a produce neuropeptida inflamatorie Substanţa P dintr-un precursor peptidic inactiv. Se fac multe cercetări pentru a exploata acest mecanism de inflamaţie.

Substanţa P

Tiroglobulina

Tiroglobulina, o glicoproteină, este compusă din mai multe lanţuri peptidice; mai conţine 0,5% până la 1% iod şi 8% până la 10% carbohidraţi sub formă de două tipuri de polizaharide. Formarea tiroglobulinei este reglată de TSH. Tiroglobulina nu are proprietăţi hormonale. Acesta trebuie hidrolizat pentru a elibera iodotironinele, tiroxina şi liotironina (vezi „Hormonii tiroidieni" în capitolul 19).

O PROTEINELE SANGENE

Sângele este sistemul de transport al organismului şi astfel îndeplineşte funcţii distributive importante. Având în vedere multitudinea de materiale transportate de sânge (de exemplu, nutrienţi, oxigen, dioxid de carbon, deşeuri ale metabolismului, sisteme tampon, anticorpi, enzime şi hormoni), chimia acestuia este foarte complexă. În mare parte, aproximativ 45% constă din elementele formate care pot fi separate prin centrifugare, iar dintre acestea, doar 0,2% sunt altele decât eritrocite. 55% din plasma îndepărtată conţine aproximativ 8% solide, din care o mică parte (mai puţin de 1%) poate fi îndepărtată prin coagulare pentru a produce plasmă defibrinată, numită ser. Serul conţine compuşi anorganici şi organici, dar solidele totale sunt în principal proteine, în principal albumină, iar restul aproape total globulină. Plasma conţine fibrinogenul proteic, care este transformat prin coagulare în fibrină insolubilă. Serul separat are un exces de trombina de agent de coagulare.

Globulinele serice pot fi separate prin electroforeză în a-, jB- şi y-globuline, care conţin majoritatea anticorpilor. Importanta imunologica a globulinelor este binecunoscuta. Multe clase şi grupuri de imunoglobuline sunt produse ca răspuns la antigene sau chiar la un singur antigen. Specificitatea anticorpilor a fost studiată din diferite puncte de vedere, iar Richards şi colab.73 au sugerat că, deşi serurile imune par a fi foarte specifice pentru legarea antigenului, imunoglobulinele individuale nu pot interacţiona doar cu câţiva determinanţi structural diverşi, dar pot lega astfel de determinanţi diverşi la diferite site-uri din regiunea de combinare.

Importanţa procesului de coagulare a sângelui este evidentă de mult timp. Mecanismele de coagulare sunt acoperite în mai multe texte de biochimie (vezi sub „Lectură selectată"), aşa că un scurt rezumat este suficient aici. Timpul necesar pentru coagularea sângelui este în

mod normal de 5 minute, iar orice prelungire peste 10 minute este considerată anormală. Trombina, enzima responsabilă de cataliza formării fibrinei, provine din protrombina zimogenului inactiv; transformarea protrombină-trombină depinde de ionii de calciu şi tromboplastină. Reacţia fibrinogen-fibrină catalizată de trombină implică scindarea proteolitică (hidroliza parţială), polimerizarea monomerilor de fibrină din etapa precedentă şi coagularea reală (formarea cheagului dur). Procesul final de formare a cheagului dur are loc în prezența ionilor de calciu şi a enzimei fibrinază.

Trombina, USP. Trombina este o substanţă proteică sterilă preparată din protrombină de origine bovină. Este folosit ca hemostatic topic deoarece poate coagula sânge, plasmă sau o soluție de fibrinogen fără adăugarea de alte substanțe. De asemenea, trombina poate iniția coagularea atunci când este combinată cu burete de gelatină sau spumă de fibrină.

Pentru uz extern se aplică topic pe rană, ca o soluție care conține 100 până la 2.000 de unități National Institutes of Health (NIH)/mL în irigare cu clorură de sodiu sau apă sterilă pentru injecție sau sub formă de pulbere uscată.

Hemoglobină

Eritrocitele conţin 32% până la 55% hemoglobină, aproximativ 60% apă, iar restul sub formă de stromă. Stroma poate fi obtinuta, dupa hemoliza corpusculilor prin diluare, prin procedeul de centrifugare si este formata din lecitina, colesterol, saruri anorganice, si o proteina, stromatina. Hemoliza corpusculilor,

sau „laking", aşa cum se numeşte uneori, poate fi provocată de soluţia hipotonică, de solvenţi grăsimi, de sărurile biliare care dizolvă lecitina, de săpunuri sau alcaline, de saponine, de hemolizine imune şi de seruri hemolitice, cum ar fi cele din veninul de şarpe şi numeroase produse bacteriene.

Hemoglobina (Hb) este o proteină conjugată; grupul protetic hem (hematina) şi proteina (globină), care este compusă din patru lanţuri polipeptidice, sunt de obicei în perechi identice. Totalul Mr este de aproximativ 66.000, inclusiv patru molecule de hem. Molecula are o axă de simetrie şi, prin urmare, este compusă din jumătăţi identice cu o formă totală elipsoidală de dimensiunile 55 X 55 X 70 Â.

Fierul din hemul hemoglobinei (ferohemoglobina), este în stare feroasă şi se poate combina reversibil cu oxigenul pentru a funcţiona ca transportator de oxigen.

Hb + O2 Oxihemoglobina (HbO2)

În acest proces, formarea unui complex stabil de oxigen, fierul rămâne sub formă feroasă, deoarece fragmentul hem se află într-o acoperire de grupări hidrofobe ale globinei. Atât Hb, cât şi O2 sunt magnetice, în timp ce HbO2 este diamagnetic, deoarece electronii neperechi din ambele molecule s-au împerecheat. Când este oxidat la starea ferică (methemoglobină sau ferihemoglobină), această funcţie se pierde. Monoxidul de carbon se combină cu

hemoglobina pentru a forma carboxihemoglobina (carbonmonoxihemoglobina) pentru a-l inactiva.

Stereochimia oxigenării hemoglobinei este foarte complexă şi a fost investigată într-o oarecare măsură. Unele dovezi din studiile cristalografice cu raze X arată că conformaţiile lanţurilor a şi sunt modificate atunci când fragmentele lor hem se complexează cu oxigenul, promovând astfel complexarea cu oxigenul. Se presupune că hemoglobina poate exista în două forme, poziţia relativă a subunităţilor din fiecare formă fiind diferită. În forma deoxi, subunităţile a şi [3 sunt legate între ele prin legături ionice într-o structură compactă care este mai puţin reactivă faţă de oxigen decât este forma oxi. Unele legături ionice sunt scindate în formă oxi, relaxând conformaţia. Această din urmă conformaţie este mai reactivă la oxigen.

0 IMPACTUL BIOTEHNOLOGIEI ASUPRA DEZVOLTĂRII ŞI PRODUCŢIEI COMERCIALE A PROTEINELOR ŞI PEPTIDELOR CA PRODUSE FARMACEUTICE

În ultimul deceniu şi jumătate, descoperiri de anvergură şi revoluţionare în biologia moleculară, în special cercetările care implică manipulări genetice (adică, inginerie genetică), au deschis calea în dezvoltarea de noi produse derivate din biotehnologie pentru tratamentul bolilor. Termenul de bioterapie a fost creat pentru a descrie utilizarea clinică şi diagnostică a produselor derivate din biotehnologie. În general, aceste produse sunt proteine, peptide sau acizi nucleici care sunt similare structural şi/sau funcţional cu biomoleculele naturale. Producţia pe scară largă a acestor biomolecule complexe a depăşit capacităţile tehnologiilor farmaceutice tradiţionale. Conform sondajului din 199574 realizat de Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, există în prezent peste 230 de produse derivate din biotehnologie în diferite stadii de dezvoltare şi 24 de produse aprobate derivate din biotehnologie disponibile pe piaţă. Produsele biotehnologice aprobate în prezent sunt enumerate Capitolul 27 4 Proteine, enzime şi hormoni peptidici 907 în Tabelul 27.9. Există 14 cereri de aprobare în aşteptare la FDA şi 49 în a treia şi ultima etapă a testării clinice. O discuţie detaliată a diferitelor procese şi metodologii implicate în biotehnologie şi gama largă de produse farmaceutice derivate din biotehnologie depăşeşte scopul acestui capitol şi este acoperită în Capitolul 4. Există mai multe surse de referinţă disponibile72,75-77.

Deoarece accentul în acest capitol este pus pe proteine, peptide şi enzime, discuţia despre procesele şi produsele biotehnologice se limitează la aceste subiecte. Diferitele produse derivate din biotehnologie74 includ enzime, receptori, hormoni şi factori de creştere, citokine, vaccinuri, anticorpi monoclonali şi acizi nucleici (gene şi ARN antisens).

Tehnicile de biotehnologie sunt în continuă schimbare şi extindere; cu toate acestea, cele două tehnici principale responsabile pentru dezvoltarea majorităţii produselor sunt tehnologia ADNr şi tehnologia anticorpilor monoclonali. Accentul în acest capitol este pus pe tehnologia rDNA şi pe produsele derivate din această tehnologie. Tehnologia anticorpilor monoclonali şi produsele rezultate sunt discutate în altă parte în această carte. Referinţe excelente78,79 sunt disponibile pentru revizuire. Următoarea discuţie despre tehnologia

ADNr presupune că cititorul are o înțelegere aprofundată a procesului normal de exprimare genetică în celulele umane (adică, replicare, transcriere și traducere). Mai multe manuale de biochimie sunt disponibile pentru revizuire.

Tehnologia rDNA

Tehnologia rDNA a fost denumită frecvent inginerie genetică sau clonare a genelor. O discuție cuprinzătoare despre procesul și aplicarea tehnologiei ADNr este disponibilă în câteva recenzii bune.72,75-77 Conceptul de inginerie genetică se bazează pe faptul că materialul genetic (ADN) din toate organismele vii este format din aceleași patru blocuri de construcție, adică patru deoximononucleotide diferite. Prin urmare, materialul genetic de la un organism sau celulă poate fi combinat cu materialul genetic al altui organism sau celulă. Deoarece fiecare proteină, indiferent de sursa ei, este produsă ca urmare a exprimării unei gene specifice care o codifică, aplicarea acestei tehnologii în producția în masă a proteinelor umane dorite este evidentă. Un număr de boli umane sunt cauzate de deficiențe ale proteinelor sau peptidelor dorite. De exemplu, deficiența de insulină este o cauză majoră a diabetului, iar deficiența de hormon de creștere uman provoacă nanism. Dacă o genă umană care codifică o proteină deficitară este identificată și izolată, atunci aceasta poate fi combinată cu ADN bacterian necromozomial, cu replicare rapidă (adică plasmide). ADN-ul recombinat este plasat înapoi în bacterii, care apoi sunt crescute în medii ideale. Plasmidele se replic și genele din plasmidă sunt exprimate, inclusiv gena umană, rezultând cantități mari de proteină umană dorită.

Etapele majore dintr-un proces tipic de ADNr utilizat în sinteza la scară comercială a proteinelor umane sunt rezumate în Figura 27.7 și discutate în următoarele:

Identificarea și izolarea genei dorite: Secvența posibilă de nucleotide a unei gene dorite poate fi stabilită prin (a) izolarea și determinarea secvenței de aminoacizi a proteinei exprimate de genă și apoi determinarea secvențelor posibile de nucleotide pentru mARN-ul corespunzător și ADN-ul (genă), (b) izolarea

TABELUL 27.9 Biotehnologia aprobată a medicamentelor și vaccinurilor

Adaptat din Biotehnologie Medicine in Development: Approved Biotechnology Drugs and Vaccines [sondaj]. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, 1995, p. 20.

Companie membră aPhRMA.

**Afiliat de cercetare PhRMA.*

cProcrit a fost aprobat pentru comercializare sub epoetină alfa PLA de la Amgen. Amgen produce produsul pentru Ortho Biotech. În baza unui acord între cele două companii, Amgen a

licenţiat Ortho Pharmaceuticals drepturile SUA asupra epoetinei pentru indicaţii de uz uman, cu excepţia dializei şi diagnosticelor.

ARNm şi determinarea secvenţei sale de nucleotide şi (c) utilizarea sondelor ADN pentru a „pescui" gena dorită din biblioteca genomică (ADN celular tăiat în segmente lungi de 10.000-20.000 de nucleotide).

Construirea ADNr-ului: Odată ce gena umană dorită este identificată şi izolată, este recombinată cu gene ale celulelor microbiene despre care se ştie că au viteze rapide de diviziune celulară. Pentru a îndeplini această sarcină, sunt utilizate enzime bacteriene cunoscute sub numele de endonucleaze de restricţie. Sunt disponibile mai mult de 100 de variaţii diferite ale acestor enzime hidrolitice, care acţionează ca nişte foarfece în hidroliza legăturilor fosfodiester ale ADN-ului în locuri specifice (adică, secvenţe de nucleotide). Utilizarea unei endonucleaze de restricţie specifice atât pentru a obţine gena umană, cât şi pentru a deschide un site pe gena microbiană permite formarea uşoară a moleculei de ADN hibrid (recombinat) din cauza capetelor „lipicioase" de pe ambele gene. Capetele genei umane şi ale vectorului ADN microbian sunt „lipite" împreună de enzime cunoscute sub numele de ligaze ADN. Genele umane sunt plasate în locaţii specifice pe vectorii ADN microbian pentru a asigura expresia genei umane atunci când celulele microbiene se divid. Plasmidele sunt ADN-ul microbian cel mai des folosit. Aceste ADN-uri circulare extracromozomiale se replic independent de cromozomi şi sunt mult mai mici decât ADN-ul cromozomial. Plasmidele sunt uşor de manipulat şi sunt considerate vectori excelenţi pentru a transporta genele umane. Alte celule microbiene folosite ca gazde sunt celulele de drojdie. Celulele de mamifere, cum ar fi celulele ovarelor de hamster chinezesc, sunt utilizate atunci când glicozilarea proteinei derivate din rDNA este esenţială pentru activitatea biologică (de exemplu, eritropoietina). Celulele non-mamifere nu pot glicozila proteinele.

Clonarea: Celulele care poartă gena umană recombinată sunt apoi lăsate să crească în medii adecvate. Pe măsură ce celulele se divid, ADNr-ul se replic şi îşi exprimă produsele, inclusiv proteina umană dorită, precum şi proteinele bacteriene normale.

Izolarea şi purificarea proteinei derivate din ADNr: Din acest amestec complex care conţine proteine bacteriene, componente celulare, substanţe chimice utilizate la prepararea mediului etc., izolarea şi purificarea proteinei umane dorite este într-adevăr o sarcină descurajantă. Acest lucru necesită tehnici de izolare sofisticate, cum ar fi filtrări complexe, precipitaţii şi HPLC. Scopul principal al procesului de purificare este de a se asigura că proteina izolată va păstra activitatea biologică a proteinei native în organism. Proteina

derivată din ADNr este apoi formulată într-un produs farmaceutic care este stabil în timpul transportului, depozitării şi administrării la un pacient.

O PRODUSE FARMACEUTICE DERIVATE DIN BIOTEHNOLOGIE

Mai mult de 2 duzini de produse farmaceutice derivate din biotehnologie aprobate de FDA sunt enumerate în Tabelul 27.9. Există peste 200 de alte produse în diferite stadii de dezvoltare.74 Produsele aprobate de FDA se încadrează vag în cinci categorii majore: enzime, hormoni, limfokine, factori hematopoietici şi substanţe biologice. O discuţie detaliată a tuturor acestor produse depăşeşte scopul acestui capitol. Deoarece majoritatea acestor produse sunt proteine sau peptide, urmează o evaluare superficială a acestora şi a utilizărilor lor80.

Figura 27.7 • Rezumatul unui proces tipic de ADNr utilizat în producţia la scară comercială a proteinelor umane.

ENZIME DERIVATE DE ADNr

Alteplază, recombinantă. Alteplaza (Activase) a fost discutată anterior.

Dornase Alpha. Dornaza alfa, rhDNAza (Pulmozyme), este o enzimă mucolitică identică cu DNAza naturală umană şi este utilizată în tratamentul fibrozei chistice. Pacienţii cu fibroză chistică suferă de scăderea funcţiei pulmonare şi infecţii cauzate de secreţia de mucus gros. Proteinele conţinute în mucus sunt legate de ADN-ul extracelular, produs ca urmare a dezintegrarii bacteriilor din plămâni. Această enzimă este implicată în scindarea ADN-ului extracelular şi separă ADN-ul de proteine, permiţând enzimelor proteolitice să descompună proteinele şi astfel să scadă vâscozitatea mucusului în plămâni.81 Proteinele legate de ADN-ul extracelular nu sunt susceptibile la enzimele proteolitice. celule.

Dornase alfa este indicat pentru tratamentul fibrozei chistice în combinaţie cu alte terapii disponibile, cum ar fi antibiotice, bronhodilatatoare şi corticosteroizi. Doza pentru adulţi este de 2,5 mg inhalat o dată pe zi, administrată printr-un nebulizator recomandat. Dornase alpha nu trebuie amestecat sau diluat cu alţi agenţi din nebulizator din cauza posibilităţii de modificări fizico-chimice adverse care pot afecta activitatea. Efectele adverse frecvente includ durere în gât, răguşeală şi edem facial.

Imigluceraza. Imigluceraza (Cerezyme)80 este o glicoproteină care conţine 497 de resturi de aminoacizi şi este A-glicozilată în patru poziţii diferite. Este un analog al enzimei umane naturale jB-glucocerebrozidaza şi conţine arginină la poziţia 495 în loc de histidina din enzima naturală. Este produs comercial în celulele ovarelor de hamster chinezesc modificate genetic.

La fel ca enzima naturală, imigluceraza catalizează hidroliza glucocerebrozidei, un glicolipid, la glucoză şi ceramidă în lizozomii celulelor fagocitare. Boala Gaucher este cauzată de o deficienţă a acestei enzime, care are ca rezultat acumularea de glucocerebrozid în macrofagele tisulare. Macrofagele ingurgitate de glicolipide sunt cunoscute ca celule Gaucher şi sunt responsabile pentru numeroasele manifestări clinice ale bolii Gaucher. Manifestările clinice comune ale bolii Gaucher sunt anemia severă, trombocitopenia şi complicaţiile scheletice care includ osteonecroza şi osteopenia.

Imigluceraza este indicată pentru terapia de substituţie pe termen lung a bolii Gaucher. Se administrează intravenos într-o doză iniţială de 2,5 până la 60 U/kg, perfuzată timp de 1 până la 2 ore. Această doză se repetă de obicei la fiecare 2 săptămâni. Atât doza, cât şi frecvenţa administrării pot fi variate, totuşi, în funcţie de răspuns.83 Reacţiile adverse frecvente includ ameţeli, dureri de cap, disconfort abdominal, greaţă şi erupţii cutanate.

HORMONI DERIVAŢI DIN ADN-ul r

Hormonii derivaţi de ADNr includ injectarea de insulină umană USP (Humulin R, Novolin R, Velosulin Human), hormon de creştere (somatotropină; Humatrope) şi somatrem (Protropin). Toate aceste produse, precum şi alte produse care conţin insulină umană, au fost discutate în acest capitol.

CITOKINE DERIVATE DE ADN-r

Interferonii.80 Interferonii sunt glicoproteine naturale produse de aproape toate celulele eucariote; posedă activităţi imunomodulatoare, antivirale şi citotoxice. Această familie de glicoproteine este produsă de celule ca răspuns la o gamă largă de stimuli.84 La om, interferonii se leagă de receptorii celulari, ceea ce duce la sinteza a mai mult de o duzină de proteine care contribuie la rezistenţa virală. Efectele antivirale ale interferonilor pot fi cauzate de inhibarea sintezei ARNm sau proteinelor virale sau de prevenirea penetrării sau neacoperirii virale.85,86 Pe baza subtipurilor lor antigenice, interferonii sunt clasificaţi în trei grupe majore: a, ft şi y. ^-Interferonul şi ^-interferonul sunt produse de aproape toate celulele ca răspuns la o infecţie virală şi la diverşi alţi stimuli. y-Interferonul este produs în mod specific de limfocitele T şi celulele natural killer (NK). Interferonii y au efecte imunoreglatoare mai mari, dar antivirale mai scăzute decât interferonii a sau jB.86 Se ştie că există peste 12 subspecii de interferoni a, 1 ^-interferon şi 2 y-interferoni. În general, interferonii sunt glicoproteine formate din 165 până la 166 de resturi de aminoacizi. Există patru interferoni a-derivaţi din ADNr disponibili pentru uz clinic în întreaga lume şi trei disponibili în Statele Unite (descris în continuare). Toţi interferonii a prezintă activitate antivirală şi antiproliferativă, sporesc activitatea fagocitară şi măresc citotoxicitatea specifică a limfocitelor pentru anumite celule ţintă.87 Cele mai frecvente efecte adverse ale interferonilor a şi ^ includ simptome asemănătoare gripei, suprimarea măduvei osoase, efecte neurotoxice, hipocalcemie, anorexie şi alte simptome de pierdere în greutate gastrointestinală.

Interferon Alfa-2a, recombinant. Interferonul alfa-2a, recombinant (Roferon), este produs din E. coli modificată genetic şi conţine 165 de resturi de aminoacizi. La poziţia 23, interferonul alfa-2a are un reziduu de lizină. Produsul farmaceutic conţine un singur subtip a-interferon. Un anticorp monoclonal murin este utilizat în timpul purificării prin cromatografie de afinitate. Interferonul alfa-2a este utilizat în tratamentul leucemiei cu celule păroase şi al sarcomului Kaposi asociat sindromului imunodeficienţei dobândite (SIDA). Se absoarbe bine dupa administrarea intramusculara sau intravenoasa si are un timp de injumatatire de 5 pana la 7 ore cand este administrat pe cale intramusculara. Soluţia trebuie păstrată la frigider la 36°F până la 46°F şi nu trebuie congelată sau agitată.

Peginterferon Alfa-2a, recombinant. Interferonul alfa-2a, recombinant (Roferon), este produs din E. coli modificată genetic. Este interferonul alfa-2a care utilizează o catenă de polietilen glicol (PEG) de 40 kd pentru a permite niveluri serice terapeutice stabile de alpa-2a timp de până la 168 de ore cu o singură doză. Acest proces este cunoscut sub numele de PEGilare şi implică procesul de ataşare a catenelor de polimer PEG la molecule în încercarea de a le face mai sigure şi mai eficiente ca agenţi terapeutici. Modificările fizico-chimice ale medicamentului cresc retenţia sistemică, precum şi influenţează afinitatea de legare la receptorii celulari. Utilitatea terapeutică a peginterferonului alpfa-2a este în tratamentul hepatitei C.

Interferon Alfa-2b, recombinant. Interferonul alfa-2b, recombinant (Intron A), conţine, de asemenea, un singur subtip de a-interferon. Este o glicoproteină care conţine 165 de resturi de aminoacizi şi este produsă comercial din E. coli modificată genetic. Diferă de interferonul alfa-2b prin posesia unui reziduu de arginină la poziţia 23. Este utilizat în tratamentul leucemiei cu celule păroase, condilomului acuminat (negi genitali), sarcomului Kaposi legat de SIDA, hepatitei C şi hepatitei B. Se administrează intramuscular sau subcutanat, cu o jumătate de viaţă de 2 până la 3 ore intravenos şi jumătate de viaţă. de 8 ore. Soluţia reconstituită este stabilă timp de 1 lună când este păstrată la o temperatură de 36°F până la 46°F.

Interferon Alfa-n3 (injectare). Interferonul alfa-n3 (Alferon N) este un amestec policlonal de până la 14 subtipuri naturale de a-interferon şi conţine 166 de resturi de aminoacizi. Producţia sa comercială implică inducerea de unităţi reunite de leucocite umane cu un virus aviar (virusul Sendai). Procesul de purificare implică imunoafinitate şi cromatografia de filtrare. Este indicat în primul rând prin injectare intralezională pentru tratamentul verucilor genitale. Soluţia trebuie păstrată la o temperatură de 36°F până la 46°F şi nu trebuie agitată.

Interferon Beta-1a. Interferonul beta-1a (Rebif, Avonex), are efecte biologice asemănătoare cu cele ale interferonului ^ natural şi a-interferonilor. Spre deosebire de beta-1b, care este produsă în E. coli modificată, beta-1a este produsă în celulele de mamifere. S-a demonstrat că încetineşte progresia sclerozei multiple şi reduce rata de recidivă a acestei boli.

Interferon Beta-1b, recombinant. Interferonul beta-1b, recombinant (Betaseron), are efecte biologice asemănătoare cu cele ale interferonului ^ natural şi interferonilor a. Interferonul ^ natural este o glicoproteină care conţine 166 de resturi de aminoacizi. Produsul ADNr diferă de forma naturală prin faptul că nu este glicozilat, îi lipseşte metionina amino-terminală şi are serină în locul metioninei la poziţia 17.88. Este utilizat pentru o mare varietate de indicaţii pe căi intravenoase, intramusculare, subcutanate, intratecale şi intralesionale. Indicaţia sa principală este pentru prevenirea exacerbărilor la pacienţii care suferă de scleroză multiplă recidivă/remisiva. Doza recomandată este de 8 milioane de unităţi, administrate subcutanat, la două zile. De asemenea, este indicat în tratamentul gliomului malign şi al melanomului malign. Temperatura recomandată pentru depozitare este de 36 °F până la 46 °F, iar soluţia reconstituită neutilizată trebuie aruncată.

Aldesleukin. Aldesleukina, interleukina-2 (Proleukin)80 este o limfokină derivată din ADNr care diferă structural de interleukina-2 nativă (IL-2), dar are activitate biologică similară cu cea a limfokinei naturale.89 IL-2 naturală este produsă în principal de limfocitele din sângele periferic şi conţine reziduuri de aminoacizi133. Efectele imunoregulatoare ale aldesleukinei includ creşterea mitogenezei limfocitelor, stimularea creşterii liniilor celulare dependente de IL-2, creşterea citotoxicităţii limfocitelor, inducerea celulelor ucigaşe activate de limfokine (LAK) şi a celulelor NK şi inducerea producţiei de interferon-y. Mecanismul exact al activităţii antitumorale a aldesleukinei la om este necunoscut.

Procesul ADNr implică E. coli modificată genetic (plasmide pBR 322). Gena pentru IL-2 a fost sintetizată după mai întâi izolarea şi identificarea ARNm din linia celulară Jurkat umană şi apoi prepararea ADN-ului complementar (ADNc). Gena IL-2 a fost modificată genetic înainte de a fi hibridizată în plasmida pBR 322. Manipularea ulterioară a plasmidei hibridizate a dus la producerea unei IL-2 modificată, aldesleukina.90 Aldesleukina diferă structural de IL-2 nativă prin faptul că prima nu este glicozilată, îi lipseşte restul de alanină N-terminal şi are serină în locul cisteinei în poziţia 125. primul există ca un microagregat de 27 de molecule.

Indicaţia principală pentru aldesleukin este în tratamentul carcinomului renal metastatic la adult. Se administrează prin perfuzie intravenoasă în doze de 10.000 până la 50.000 U/kg la fiecare 8 ore timp de 12 zile. Este metabolizat în primul rând de rinichi, fără o formă activă găsită în urină. Aldesleukin provoacă reacţii adverse grave la pacienţi, inclusiv febră, hipotensiune arterială, congestie pulmonară şi dispnee, comă, sângerare gastrointestinală, insuficienţă respiratorie, insuficienţă renală, aritmii, convulsii şi deces.

FACTORI HEMATOPOIETICI DERIVATI DE ADN-r

Factorii de creştere hematopoietici sunt glicoproteine produse de un număr de celule periferice şi medulare. Peste 200 de miliarde de celule sanguine sunt produse în fiecare zi; iar factorii hematopoietici, împreună cu alţi factori limfopoietici cum ar fi factorul de celule

stem şi interleukinele, sunt implicaţi în proliferarea, diferenţierea şi maturarea diferitelor tipuri de celule sanguine derivate din celulele stem pluripotente.

Eritropoietina.80 Eritropoetina este o proteină puternic glicozilată care conţine 166 de resturi de aminoacizi. Este produsă în primul rând de celulele peritubulare din cortexul rinichiului, iar până la 15% este produsă în ficat. Este principalul hormon responsabil pentru stimularea producţiei de globule roşii din celulele progenitoare eritroide, unităţi formatoare de eritrocite şi unităţi formatoare de colonii de eritrocite.91 Cantităţi mici de eritropoietină sunt detectabile în plasmă; cu toate acestea, cea mai mare parte a hormonului este secretată de rinichi ca răspuns la hipoxie sau anemie, când nivelurile hormonului pot creşte de peste 100 de ori.

Scăderea producţiei de eritropoietină este una dintre numeroasele cauze potenţiale ale anemiei bolii renale cronice. Alte cauze ale anemiei bolii renale cronice includ infecţia sau starea inflamatorie a rinichilor, deficienţa de fier, afectarea măduvei şi deficienţa de vitamine sau minerale. Indiferent de boala de bază care provoacă insuficienţă renală, nivelurile eritropoietinei scad la pacienţii cu insuficienţă renală. Până când tehnologia rDNA a fost folosită pentru a produce cantităţi comerciale de eritropoietină, aceasta a fost obţinută din urina pacienţilor care sufereau de anemie aplastică severă. Acest proces de obţinere a hormonului natural era costisitor şi consuma mult timp şi producea doar cantităţi mici de hormon.

Epoetină Alfa. Epoetina alfa, rEPO (Epogen, Procrit), este eritropoietina umană recombinantă produsă în celulele ovarelor de hamster chinezesc în care a fost inserată gena eritropoietinei umane. Aceste celule de mamifer glicozilează proteina într-un mod similar cu cel observat în celulele umane.92

Epoetina alfa este indicată la pacienţii anemici cu insuficienţă renală cronică, incluzând atât cei care necesită dializă regulată, cât şi cei care nu. Epoetina alfa este, de asemenea, indicată în anemia asociată cu SIDA, tratamentul SIDA cu zidovudină, donările frecvente de sânge şi bolile neoplazice. Este indicat pentru prevenirea anemiei la pacienţii care donează sânge înainte de operaţie pentru viitoare transfuzii autologe şi pentru a reduce nevoia de transfuzii repetate de întreţinere.93 Hormonul este disponibil sub formă de soluţie tampon izotonică, care se administrează pe cale intravenoasă. Soluţia nu trebuie îngheţată sau agitată şi este păstrată la 36°F până la 46°F.

Factori de stimulare a coloniilor.80 Factorii de stimulare a coloniilor sunt glicoproteine naturale produse în limfocite şi monocite. Aceşti factori se leagă de receptorii de suprafaţă celulară ai celulelor progenitoare hematopoietice şi stimulează proliferarea, diferenţierea şi maturarea acestor celule în celule sanguine mature recunoscute.93 Factorii de stimulare a coloniilor produşi prin tehnologia ADNr au aceeaşi activitate biologică ca şi hormonii naturali. În prezent, există doi factori de stimulare a coloniilor produşi comercial prin tehnologia rDNA. Aceste produse sunt discutate în continuare.

Filgrastim. Filgrastim, rG-CSF (Neupogen), este o polipeptidă de 175 de aminoacizi produsă în celulele E. coli modificate genetic, care conţin gena factorului de stimulare a coloniilor de granulocite umane (G-CSF). Filgrastim diferă de hormonul natural prin faptul că primul nu este glicozilat şi conţine o grupare metionină suplimentară la capătul N-terminal, care este considerată necesară pentru exprimarea genei în E. coli.

Filgrastim stimulează în mod specific proliferarea şi maturarea granulocitelor neutrofile şi, prin urmare, este considerat specific liniei. Indicaţiile acceptate pentru filgrastim includ următoarele: (a) scăderea incidenţei neutropeniei febrile la pacienţii cu afecţiuni maligne nonmieloide care primesc agenţi chimioterapeutici mielosupresori, scăzând astfel incidenţa infecţiilor la aceşti pacienţi; (b) să accelereze recuperarea mieloidă la pacienţii supuşi unui transplant autolog de măduvă osoasă; şi (c) la pacienţii cu SIDA, pentru a reduce incidenţa neutropeniei cauzate de boală în sine sau de medicamentele utilizate pentru tratarea bolii. Doza iniţială obişnuită pentru filgrastim este de 5 ^g/kg pe zi la pacienţii cu cancer nonmieloid care primesc chimioterapie mielosupresoare.

Soluţia de Filgrastim trebuie păstrată la 36°F până la 46°F şi utilizată în 24 de ore de la preparare. Soluţia nu trebuie agitată sau lăsată să îngheţe. Orice soluţie lăsată la temperatura camerei mai mult de 6 ore trebuie aruncată. Cele mai frecvente efecte adverse ale filgrastimului sunt durerea osoasă medulară, artralgia şi mialgia.

Sargramostim. Sargramostim, rGM-CSF (Leukine), este o glicoproteină produsă comercial în celule de drojdie modificate genetic. Lanţul său polipeptidic conţine 127 de aminoacizi. Se deosebeşte de hormonul natural prin substituirea leucinei la poziţia 23 şi variaţii în glicozilare.94 Sargramostim este un factor hematopoietic nespecific de linie, deoarece favorizează proliferarea şi maturarea granulocitelor (neutrofile şi eozinofile) şi monocitelor (macrofage şi megacariocite).

Indicaţia principală pentru sargramostim este grefarea mieloidă după transplantul autolog de măduvă osoasă şi transplantul de celule stem hematopoietice. Măsurile de manipulare, de depozitare şi efectele adverse sunt similare cu cele pentru filgrastim.

PRODUSE DIVERSE DERIVATE DIN RDNA

Factorul antihemofil. Factorul antihemofil (factor VIII) (Humate-P, Hemophil M, Koate HP, Monoclate-P) este o glicoproteină găsită în plasma umană şi un cofactor necesar în mecanismul de coagulare a sângelui. Această glicoproteină cu greutate moleculară mare are o structură complexă cu mai multe componente (subcofactori).95 Concentratele disponibile comercial derivate din sânge recoltat de la donatori voluntari de către Serviciul de Sânge al Crucii Roşii Americane sunt utilizate în principal pentru tratamentul pacienţilor cu hemofilie A. Deoarece produsele disponibile în comerţ sunt concentrate purificate derivate din sânge acumulat de la milioane de donatori, principalele precauţii, cum ar fi virusul, utilizarea virusului, precauţiile majore, herpesvirus şi HIV. Această problemă majoră a fost atenuată, mai ales datorită dezvoltării şi comercializării factorilor antihemofili derivaţi de ADNr.

Factorul antihemofil (recombinant). Factorul antihemofil (recombinant), rAHF (KoGENate, Helixate), este un factor VIII derivat din ADNr exprimat în celulele renale de pui de hamster modificate genetic.96 KoGENate are aceeaşi activitate biologică ca factorul antihemofil uman derivat din plasmă (pdAHF). Procesul de purificare pentru rAHF include cromatografia de imunoafinitate cu anticorp monoclonal pentru a elimina orice contaminant proteic.

rAHF este indicat pentru tratamentul hemofiliei A şi se administrează pe cale intravenoasă. Pacienţii care suferă de hemofilie A prezintă o scădere a activităţii factorului VIII de coagulare plasmatică. Acest produs previne temporar episoadele de sângerare la hemofili şi poate fi utilizat pentru a preveni sângerarea excesivă în timpul procedurilor chirurgicale la aceşti pacienţi. Un avantaj major al rAHF faţă de factorul VIII natural este lipsa virusului în produs. rAHF nu conţine factor von Willebrand; prin urmare, nu este indicat în tratamentul bolii von Willebrand. Pacienţii cărora li se administrează rAHF trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru dezvoltarea anticorpilor.

Bioclate este un factor VIII derivat din ADNr exprimat în celulele ovarelor de hamster chinezesc modificate genetic. Are aceeaşi activitate biologică ca pdAHF şi este similară structural. Indicaţiile şi efectele adverse ale acestuia sunt similare cu cele pentru KoGENate.

Sistemul renină-angiotensină joacă un rol important în reglarea tensiunii arteriale. Ca atare, această cale cuprinde conversia unei secvenţe de aproximativ 400 de aminoacizi într-o decapeptidă, apoi la octapeptidă activă biologic şi este o ţintă excelentă pentru terapia medicamentoasă pentru gestionarea hipertensiunii arteriale. Descrieţi proteina iniţială şi conversia acesteia în metabolit activ biologic. Asiguraţi-vă că includeţi enzimele implicate în conversia proteinei şi a peptidelor.

În digestia şi absorbţia proteinelor dietetice:

pepsinogenul este transformat în pepsină de către gastrină printr-o reacţie de proteoliză.

chimotripsinogenul este activat de tripsină.

carboxipeptidaza activează pepsinogenul în stomac.

acidul clorhidric activează aminopeptidaza.

Din punct de vedere clinic, care dintre următoarele este utilizat pentru a dizolva ţesutul necrotic al pacienţilor cu arsuri de gradul doi şi trei?

streptokinaza

sutilains

tripsina

dornase

lipresină

În timp ce lucraţi în subsol, descoperiţi o metodă de producere a proteinelor şi peptidelor care nu a fost niciodată descrisă în literatură. Care este semnificaţia de a putea produce citokine precum interferonii?

Aţi descoperit o proteină capabilă să blocheze progresia bolii Alzheimer. Sursele acestei proteine sunt foarte limitate şi aveţi nevoie de material suplimentar pentru a finaliza un studiu clinic de fază II. Descrieţi cum aţi folosi tehnologia ADNr pentru a produce mai mult din acest medicament minune.

REFERINȚE

Ahmad, F., şi colab. (eds.): From Gene to Protein: Translation into Biotechnology, voi. 19. New York, Academic Press, 1982.

Boza, JJ, et al.: Eur. J. Nutr. 39(6):237, 2000.

Asociaţia Medicală Americană Departamentul de Droguri: Evaluări ale medicamentelor, ed. a 6-a. New York, John Wiley & Sons, 1986, pp. 867-870.

Stryer, L.: Biochimie, ed. a 5-a. New York, WH Freeman & Co., 2002, Cap. 3.

Corey, RB şi Pauling, L.: Proc. R. Soc. Lond. Ser. B 141:10, 1953. (Vezi, de asemenea, Adv. Protein Chem. 8:147, 1957)

Tanford, C.: Efectul hidrofob: formarea micelelor şi a membranelor biologice, ed. a 2-a. New York, John Wiley & Sons, 1979.

McDonald, CC şi Phillips, WD: J. Am. Chim. Soc. 89:6332, 1967.

Rienstra, CM, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 99(16):10260, 2002.

Kato, G. şi Yung, J.: Mol. Pharmacol. 7:33, 1971.

Elefrawi, ME, şi colab.: Mol. Pharmacol. 7:104, 1971.

Tang, C., Ndassa, Y. şi Summers, MF: Nat. Strict. Biol. 9(7):537, 2002.

Kodak, A., şi colab.: Endocrinology 143(2):411, 2002.

Catrina, SB, Cocilescu, M., and Andersson, M.: J. Cell Mol. Med. 5(2):195, 2001.

Ferdinand, W.: Molecula de enzimă. New York, John Wiley & Sons, 1976.

Stryer, L.: Biochimie, ed. a 5-a. New York, WH Freeman & Co., 2002, Cap. 4.

Koshland, DE: Sci. A.m. 229:52, 1973 (vezi, de asemenea, Annu. Rev. Biochem. 37:359, 1968).

Belleau, B.: J. Med. Chim. 7:776, 1964.

Lowe, JN şi Ingraham, LL: O introducere în mecanismele de reacţie biochimică. Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1974.

Hanson, KR şi Rose, IA: Acc. Chim. Res. 8:1, 1975 (vezi, de asemenea, Science 193:121, 1976).

19a.Bender, ML: J. Am. Chim. Soc. 79:1258, 1957.

19b.Bender, ML: J. Am. Chim. Soc. 80:5338, 1958.

19c.Bender, ML: J. Am. Chim. Soc. 82:1900, 1960.

19d.Bender, ML: J. Am. Chim. Soc. 86:3704, 5330, 1964.

19e.Lovitură, DM: Acc. Chim. Res. 9:145, 1976.

Roberts, JD: Chim. ing. Ştiri, 57:23, 1979.

Wallis, M., Howell, SL şi Taylor, KW: Biochimia hormonului peptidic. Chichester, Marea Britanie, John Wiley & Sons, 1986.

Spatola, AF: Annu. Rep. Med. Chim. 16:199, 1981.

Brueggemeier, RW: Peptide şi hormoni proteici. În Wolff, ME (ed.). Burger's Medicinal Chemistry, voi. 3, ed. a 5-a. New York, John Wiley & Sons, 1996, pp. 464-465.

Otsuka, H. şi Inouye, LK: Pharmacol. Acolo. [B] 1:501, 1975.

Schimmer, BP şi Parker, KL: În Hardman, JG şi Limbird, LE (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, a 10-a ed. New York, Macmillan, 2001, p. 1650-1655.

Hughes, J., şi colab.: Nature 258:577, 1975.

Gutstein, HB şi Akil, H.: În Hardman, JG şi Limbird, LE (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, a 10-a ed. New York, Macmillan, 2001, p. 569-579.

Snyder, SH: Science 224:22, 1984.

Wallis, M.: J. Mol. Evol. 17:10, 1981.

Lewis, UJ, Sinha, YN şi Lewis, GP: Endocr. J. 47 (Supliment): S1-8, 2000.

Janecka, A., Zubrzycka, M. şi Janecki, T.: J. Pept. Res. 58(2):91,

2001.

Brownstein, MJ: Science 207:373, 1980.

Informaţii despre medicamente pentru profesioniştii din domeniul sănătăţii, vol. 1, ed. 22. Rockville, MD, Convenţia Farmacopeală din SUA, 2002, p. 2275.

Banting, FG, şi Best, CH: J. Lab. Clin. Med. 7:251, 1922.

Wallis, M., Howell, SL şi Taylor, KW: Biochimia hormonilor peptidici. Chichester, Marea Britanie, John Wiley & Sons, 1985, pp. 257-297.

Alrefai, H., Allababidi, H., Levy, S., şi colab.: Endocrine 18(2):105, 2002.

Newgard, CB: Diabetes 51(11):3141, 2002.

De Meyts, P. şi Whittaker, J.: Nat. Rev. Drug Discov. 1(10):769,

2002.

Steiner, DF, şi colab.: Recent Prog. Horm. Res. 25:207-282, 1969.

Docherty, K., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 79:4613, 1982.

Arquilla, ER, et al.: În Steiner, DF, and Freinkel, N. (eds.). Manual de fiziologie, Sect. 7: Endocrinologie, voi. 1. Washington, DC, Societatea Americană de Fiziologie, 1972, pp. 159-173.

Gerich, J., şi colab.: Annu. Rev. Physiol. 38:353, 1976.

Sanger, F.: Annu. Rev. Biochim. 27:58, 1958.

Katsoyannis, PG: Science 154:1509, 1966.

Rittel, W., şi colab.: Helv. Chim. Acta 67:2617, 1974.

Chance, RE, şi colab.: Diabetes Care 4:147, 1981.

Johnson, IS: Diabetes Care 5 (Suppl. 2):4, 1982.

Cosmatos, A., şi colab.: J. Biol. Chim. 253:6586, 1978.

May, JM, şi colab.: J. Biol. Chim. 253:686, 1978.

Blundell, TL, şi colab.: Crit. Rev. Biochim. 13:141, 1982.

Larner, J.: Diabetes 37:262, 1988.

Kasuga, M., şi colab.: Science 215:185, 1982.

Gerich, JE: În Diabetes Mellitus, ed. a 9-a. Indianapolis, Eli Lilly & Co., 1988, p. 53.

Galloway, JA: În Diabetes Mellitus, ed. a 9-a. Indianapolis, Eli Lilly & Co., 1988, pp. 109-122.

Wallis, M., şi colab.: The Biochemistry of the Polypeptide Hormones. Chichester, Marea Britanie, John Wiley & Sons, 1985, p. 280.

Jefferson, LS: Diabetes 29:487, 1980.

Feldman, JM: În Diabetes Mellitus, ed. a 9-a. Indianapolis, Eli Lilly & Co., 1988, pp. 28-42.

Pirat, J.: Diabetes Care 1 (partea 1): 168-188, (partea 2): 252-263, 1978.

Raskin, P. şi Rosenstock, J.: Ann. Intern. Med. 105:254, 1986.

Maurer, AC: Am. Sci. 67:422, 1979.

USP DI: Drug Information for the Health Care Professional, vol. I, ed. 22. Rockville, MD, Convenţia Farmacopeală din SUA, 2002, pp. 1701-1730.

Unger, RJ, şi colab.: Science 188:923, 1975.

Fain, JN: Recept. Recunoaşteţi. Ser. A 6:3, 1978.

Wallis, M., Howell, SL şi Taylor, KW: Biochimia hormonilor polipeptidici. Chichester, Marea Britanie, John Wiley & Sons, 1985, pp. 318-335.

Emson, PC şi Sandberg, BE: Annu. Rep. Med. Chim. 18:31, 1983.

Miller, RJ: J. Med. Chim. 27:1239, 1984.

Adams, AE, şi colab.: Mol. Endocrinol. 12(11):1673, 1998.

Bumpus, FM: Fed. Proc. 36:2128, 1977.

Ondetti, MA şi Cushman, J.: J. Med. Chim. 24:355, 1981.

Ogonowski, AA, şi colab.: J. Pharm. Exp. Acolo. 280:846-853, 1997.

May, SW şi Pollock, SH: Patent US #6.495.514. Eliberat în decembrie 2002.

Pezzuto, JM, Johnson, ME şi Manasse, HR (eds.): Biotehnologie şi farmacie. New York, Chapman & Hall, 1993.

Richards, FF, şi colab.: Science 187:130, 1975.

Medicamente biotehnologice în dezvoltare [sondaj], Cercetare farmaceutică şi producători din America, Washington, DC, 1995.

Zito, SW (ed.): Pharmaceutical Biotechnology: A Programed Text. Lancaster, PA, Editura Technomic, 1992.

Hudson, RA, and Black, CD: Biotehnologie—The New Dimension in Pharmacy Practice: A Working Pharmacists' Guide. Columbus, OH, Consiliul Colegiilor de Farmacie din Ohio, 1992, p. 1.

Primrose, SB: Biotehnologie modernă. Boston, Blackwell Scientific Publications, 1987.

Hudson, RA, and Black, CD: Biotehnologie—The New Dimension in Pharmacy Practice: A Working Pharmacists' Guide, Council of Ohio Colleges of Pharmacy, 1992, p. 2.

Birch, JR şi Lennox, ES (eds.): Anticorpi monoclonali: principii şi aplicaţii. New York, John Wiley & Sons, 1995.

Gelman, CR, Rumack, BH şi Hess, AJ (eds.): DRUGDEX (R) System. Englewood, CO, MICROMEDEX, Inc. (a expirat la 30.11.95).

Shak, S., et al.: ADNaza I umană recombinantă reduce vâscozitatea sputei fibrozei chistice. Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 87:9188, 1990.

Lieberman, J. şi Kurnick, NB: Nature 196:988, 1962.

Brady, RO, et al.: Prog. Clin. Biol. Res. 95:669, 1982.

Kirkwood, JM şi Ernstoff, MS: J. Clin. Oncol. 2:336, 1984.

Houglum, JE: Clin. Farmacia. 2:202, 1983.

Hayden, FG: Agenţi antivirali. În Hardman, JG şi Limbird, LE (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, a 10-a ed. New York, Macmillan, 2001, p. 1332-1335.

USP DI: Drug Information for the Health Care Professional, vol. I, ed. 22. Rockville, MD, Convenţia Farmacopeală din SUA, 2002, pp. 1730-1733.

Von Hoff, DD, şi Huong, AM: J. Interferon Res. 8:813, 1988.

Doyle, MV, Lee, MT şi Fong, S.: J. Biol. Răspuns Mod. 4:96, 1985.

Kato, K., şi colab.: Biochem. Biophys. Res. comun. 130:692, 1985.

Erslev, AJ: Eritropoietina devenirea majorităţii. N. Engl. J. Med. 316:101, 1981.

Lin, FK, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 82:7580, 1985.

USP DI: Drug Information for the Health Care Professional, vol. I, ed. 22. Rockville, MD, US Pharmacopeial Convention, 2002, pp. 941-947.

Lee, F., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 82:4360, 1985.

Fulcher, C. şi Zimmerman, T.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 79:1648, 1982.

Lawn, RM şi Vehar, GA: Sci. A.m. 254:48, 1986.

LECTURĂ SELECTATĂ

Birch, JR şi Lennox, ES (eds.): Anticorpi monoclonali: principii şi aplicații. New York, John Wiley & Sons, 1995.

Boyer, PD (ed.): The Enzymes, a 3-a ed. New York, Academic Press, 1970.

Brockerhoff, H. şi Jensen, RG: Lipolitic Enzymes. New York, Academic Press, 1974.

Ferdinand, W.: Molecula de enzimă. New York, John Wiley & Sons, 1976.

Galloway, JA, Potvin, JH şi Shuman, CR (eds.): Diabetes Mellitus, a 9-a ed. Indianapolis, Eli Lilly & Co., 1988.

Grollman, AP: Inhibarea biosintezei proteinelor. În Brockerhoff, H. şi Jensen, RG (eds.). Enzime lipolitice. New York, Academic Press, 1974, p. 231-247.

Hardman, JG şi Limbird, LE (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, a 10-a ed. New York, Macmillan, 2001.

Haschemeyer, RH şi de Harven, E.: Microscopia electronică a enzimelor. Annu. Rev. Biochim. 43:279, 1974.

Hruby, VJ, de Chavez, CG, şi Kavarana, M.: Hormoni peptidici şi proteici, neurotransmiţători peptidici şi agenţi terapeutici. În Abraham, DJ (ed). Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, voi. 4, ed. a 6-a. New York, John Wiley & Sons, 2003.

Jenks, WP: Cataliza în chimie şi enzimologie. New York, McGraw-Hill, 1969.

Lowe, JN şi Ingraham, LL: O introducere în mecanismele de reacţie biochimică. Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1974. (Această carte include enzimologia elementară, inclusiv mecanismele funcţiei coenzimelor.)

Mildvan, AS: Mecanismul de acţiune a enzimelor. Annu. Rev. Biochim. 43:357, 1974.

Pezzuto, JM, Johnson, ME şi Manasse, HR (eds.): Biotehnologie şi farmacie. New York, Chapman & Hall, 1993.

Pikes, SJ şi Parks, CR: Modul de acţiune al insulinei. Annu. Rev. Pharmacol. 14:365, 1974.

Schaeffer, HJ: Factori în proiectarea inhibitorilor de enzime reversibile şi ireversibile. În Ariens, EJ (ed.). Drug Design, voi. 2. New York, Academic Press, 1971, p. 129-159.

Stryer, LS: Biochimie, ed. a 5-a. New York, WH Freeman & Co., 2002.

Tager, HS şi Steiner, DF: Hormoni peptidici. Annu. Rev. Biochim. 43:509, 1974.

Waife, SO (ed.): Diabetes Mellitus, ed. a 8-a. Indianapolis, Eli Lilly & Co., 1980.

Wallis, M., Howell, SL şi Taylor, KW: Biochimia hormonilor peptidici. Chichester, Marea Britanie, John Wiley & Sons, 1985.

Wilson, CA: Amine hipotalamice şi eliberarea de gonadotrofine şi alţi hormoni hipofizari anterioare. Adv. Drug Res. 8:119-204, 1974.

Vitamine

MICHAEL J. DEIMLING, MO FARUK KHAN ŞI GUSTAVO R. ORTEGA

Chimia medicinală a vitaminelor este fundamentală nu numai pentru terapia problemelor nutriţionale, ci şi pentru înţelegerea acţiunilor biochimice ale altor agenţi medicinali care afectează direct sau indirect funcţiile metabolice ale vitaminelor şi coenzimelor. Remarcabilă în acest sens este interrelaţia dintre acidul folic şi vitamina B12 în dezvoltarea anemiei megaloblastice, precum şi eficacitatea warfarinei în raport cu statutul de vitamina K. În plus, vitaminele pot fi rareori utilizate în tratamente care nu au legătură cu rolul lor de vitamină. Utilizarea acidului retinoic în acnee, a niacinei în hiperlipidemii şi a hidroxocobalaminei în tratamentul intoxicaţiei cu cianură sunt câteva care sunt discutate în acest capitol. În consecinţă, acest capitol include un scurt rezumat al istoriei, chimiei, cineticii, biochimiei, utilizării terapeutice, efectelor adverse (hipervitaminoză) şi produselor vitaminice disponibile care pot ajuta clinicianul să înţeleagă mai bine rolul pe care îl joacă vitaminele atât în sănătate, cât şi în boală.

Utilizarea vitaminelor, în special ca multivitamine, a crescut semnificativ ca urmare a unei mişcări către practicarea unui stil de viaţă mai sănătos. Există două abordări ale utilizării vitaminelor care nu sunt întotdeauna clar distincte. Primul este în tratamentul deficienţelor cunoscute sau suspectate sau pentru a preveni deficienţele pe măsură ce nevoile corporale se schimbă, aşa cum se observă în timpul sarcinii, bolii sau îmbătrânirii. În această abordare, consecinţele asupra sănătăţii sunt cauzate de deficienţa de vitamine, iar

vitaminele restabilesc sănătatea prin rezolvarea deficienţei. Există numeroase studii care demonstrează eficacitatea utilizării vitaminelor pentru a trata sindroamele lor deficitare cunoscute sau pentru a preveni deficienţele. Cu toate acestea, există dovezi că deficienţele de vitamine pot cauza mai multe probleme de sănătate decât se ştie în prezent. Rolul deficienţelor de vitamine în cancer, boli cardiovasculare, sănătate oaselor şi tulburări imunitare, printre altele, continuă să fie examinat, deşi rezultatele sunt adesea contradictorii. Cu siguranţă, trebuie încurajată menţinerea unui aport adecvat de vitamine, fie prin dietă, fie prin supliment de multivitamine.

A doua abordare este utilizarea unei vitamine sau a unui grup de vitamine în doze mai mari decât cele necesare pentru prevenirea deficienţei, pentru a oferi un beneficiu general pentru sănătate sau pentru a preveni sau trata boala. Rezultatele studiului sunt şi mai controversate în acest domeniu din cauza rezultatelor contradictorii şi, mai important, a dovezilor adunate că utilizarea excesivă a anumitor vitamine, în anumite circumstanţe, poate fi de fapt dăunătoare. Rămâne controversat dacă există dovezi clare şi convingătoare care sugerează că utilizarea vitaminelor în doze peste doza lor alimentară recomandată (DZR), individual sau în combinaţie, oferă vreun beneficiu pentru sănătate sau poate preveni sau trata boala.

O dificultate în evaluarea rolului vitaminelor şi al altor nutrienţi în sănătate şi boală este constatarea că de multe ori mai mult de unul este implicat într-un proces fiziologic sau de boală. Acest lucru este observat în studiile asupra mineralizării osoase în care administrarea de calciu în prezenţa deficienţei de vitamina D sau a vitaminei D în prezenţa unei diete cu deficit de calciu poate pierde importanţa suplimentării cu calciu şi/sau vitamina D. Acum realizăm că vitamina K este implicată şi în formarea oaselor şi acest al treilea factor, printre altele, trebuie luat în considerare. Cu toate acestea, studiile care examinează mai mulţi factori sunt complexe şi nu sunt uşor de realizat. Un alt factor de complicare provine din utilizarea în continuă expansiune a fortificaţiilor. Aportul total de vitamine este adesea necunoscut, chiar şi în absenţa suplimentelor, ca urmare a aportului din mai multe surse nenatural de bogat în conţinut de vitamine. Pentru un rezumat, consultaţi Conferinţa privind starea ştiinţei a Institutului Naţional de Sănătate (NIH) privind suplimentele multivitamine/minerale şi prevenirea bolilor cronice.1

0 INTRODUCERE

O istorie completă a vitaminelor ar trebui să înceapă cu cele mai vechi înregistrări istorice scrise. Timp de milenii, diferite culturi au înregistrat utilizarea substanţelor dietetice pentru a trata cu succes boala; unele dintre care ştim acum că sunt rezultatul deficienţei de vitamine. Pacienţii afectaţi de una dintre aceste deficienţe au fost trataţi cu succes ca urmare a selecţiei empirice sau fortuite a substanţelor dietetice bogate în vitaminele deficitare. Cu toate acestea, baza acestor boli de deficienţă şi motivul pentru care aceste tratamente au avut succes nu au fost examinate sistematic până la sfârşitul anilor 1800 până la începutul anilor 1900.

Căutarea vitaminelor a început cu adevărat la începutul anilor 1900, când cercetătorii au început să realizeze că dietele sintetice constând din cantităţi suficiente de carbohidraţi purificaţi, proteine, grăsimi, minerale, apă şi calorii nu au reuşit să susţină creşterea la animale. Deşi au existat mulţi contribuitori importanţi la eventuala descoperire a conceptului de vitamine şi a substanţelor chimice individuale care le compun, aici sunt prezentate doar câteva lucrări cheie. Acestea ajută la explicarea terminologiei vitaminelor în general; mai multe detalii sunt incluse cu vitaminele individuale. În 1911, Funk2 a descris o substanţă care ar putea vindeca polinevrita la păsări, care a fost găsită în faza apoasă a unui extract de lustruit de orez. Mai târziu, în 1912, Funk3 a publicat un rezumat excelent al stării de descoperire a vitaminelor şi a propus pentru prima dată utilizarea cuvântului vitamina, despre care s-a afirmat adesea că este derivat dintr-un

combinaţie a latinului, vita (viaţă) sau alternativ de la vital, şi amină, care provine din termenul chimic am (de la amoniac) pentru azot şi sufixul -ine, care înseamnă bazic în sens chimic. Lucrările timpurii ale lui Funk au indicat că substanţa curativă pentru polinevrita păsărilor găsită în lustruirea orezului era necesară pentru viaţă, conţinea azot şi era bazică, de unde şi numele.

Tot în 1912, Sir Frederick Gowland Hopkins4 a demonstrat clar că întârzierea creşterii găsită la şobolanii hrăniţi cu diete purificate poate fi inversată prin adăugarea de cantităţi mici de lapte. Cantitatea adăugată nu a fost suficientă pentru a fi importantă cantitativ în ceea ce priveşte valoarea sa calorică sau valoarea nutritivă ca sursă de proteine, carbohidraţi, grăsimi sau minerale. Prin urmare, Hopkins a sugerat că trebuie să existe unii factori, încă neidentificaţi, în lapte care sunt necesari pentru creştere, dar numai în cantităţi foarte mici. El s-a referit la aceste substanţe drept factori accesorii. McCollum şi Davis5-8 într-o serie de lucrări au arătat că şobolanii hrăniţi cu o dietă cu zahăr din lapte purificat, proteine, minerale şi untură sau ulei de măsline, care au furnizat suficiente calorii, nu au reuşit să crească. Mai mult, ei au descoperit că adăugarea unor cantităţi mici de grăsime de unt, gălbenuş de ou sau extracte lipidice din oricare dintre aceste două substanţe ar restabili rapid creşterea. În 1916, McCollum şi Kennedy9 au sugerat renunţarea la termenul de vitamina din două motive. În primul rând, utilizarea prefixului vita a implicat că acestea erau singurele substanţe vitale pentru viaţă; cu toate acestea, se ştia că alte substanţe dietetice sunt necesare pentru viaţă, cum ar fi aminoacizii esenţiali. În al doilea rând, amina finală a implicat că acestea conţineau azot bazic, dovada căreia lipsea. Deoarece substanţa pe care o examinau era solubilă în grăsimi şi factorul accesoriu descris de Funk era solubil în apă, s-a sugerat să se facă referire la acestea ca A solubilă în grăsimi şi B solubilă în apă. Se credea că deficienţa unei substanţe antiscorbutice din dietă duce la scorbut, iar Drummond10 a propus termenul de C solubil în apă în 1919.

În 1920, Drummond11 a propus o alternativă. El a observat că terminaţia -ine a fost folosită în nomenclatura chimică pentru a desemna o substanţă de bază şi nu există nicio dovadă că oricare dintre factorii dietetici ar fi bazic, cu atât mai puţin amine. Nici nu se aştepta ca descoperirile viitoare să fie de bază. Prin urmare, el a sugerat să se renunţe la „-e” final şi să se folosească termenul de vitamina, care ar fi acceptabil în conformitate cu regulile

nomenclaturii chimice. El a mai sugerat folosirea termenilor de vitamina A şi vitamina B pentru A solubilă în grăsimi şi B solubilă în apă, care fuseseră sugerate de McCollum şi Kennedy, şi continuarea cu literele ulterioare, cum ar fi C, pe măsură ce au fost descoperite noi vitamine. Au fost propuse şi alte nume, dar niciuna la fel de importantă istoric ca acestea.

Această terminologie a continuat în cea mai mare parte, prin descoperirea multora dintre vitaminele rămase. Singura modificare este că, cu excepţia vitaminei C, vitaminele solubile în apă au fost grupate în complexul de vitamine B, în loc de, sau în plus faţă de, folosind litere alfabetice, aşa cum se sugera iniţial, şi apoi au fost numerotate ca vitamina B1, vitamina B2 etc. dezvoltate seria B1, B2 etc. Jansen12 a remarcat în 1935 că nu existau asemănări în structura sau acţiunea vitaminelor B şi că atribuirea literelor era predispusă la erori. El a sugerat folosirea denumirilor lor proprii, de exemplu acid ascorbic în loc de vitamina C, iar această practică a fost, în cea mai mare parte, adoptată de organizaţia majoră de standarde chimice, Uniunea Internaţională de Chimie Pură şi Aplicată (IUPAC).

Continuă să fie tradiţional să se clasifice aceşti compuşi ca vitamine solubile în lipide sau solubile în apă. Această clasificare este convenabilă deoarece membrii fiecărei categorii posedă proprietăţi importante în comun, deşi sunt mult mai diversi decât sugerează această simplă împărţire. Unele denumiri s-au dovedit mai târziu a fi duplicate sau s-au dovedit a nu fi vitamine; prin urmare, rămânem cu A, B, C, D, E şi K ca singurele litere care desemnează în mod obişnuit vitaminele. În prezent, există 13 substanţe recunoscute drept vitamine.

Vitaminele sunt aranjate în acest capitol în grupările tradiţionale ale vitaminelor liposolubile, vitamina A, D, E şi K, urmate de vitaminele hidrosolubile, folosind numărul lor istoric de vitamine din complexul B, cum ar fi vitamina Bi, vitamina B2 etc., cu vitamina C la sfârşit. Deoarece denumirile preferate ale multor vitamine solubile în apă nu mai respectă această convenţie, Tabelul 28.1 enumeră denumirea şi ordinea utilizate în acest capitol, urmate de numele preferat(e) şi alte denumiri cunoscute.

Două organizaţii oferă linii directoare pentru aportul zilnic de vitamine în Statele Unite. Prima, Food and Drug Administration (FDA), reglementează etichetarea alimentelor şi a suplimentelor alimentare în ceea ce priveşte conţinutul lor nutriţional, inclusiv vitaminele. Cerinţele actuale de etichetare pentru vitamine, stabilite în urma Legii privind sănătatea şi educaţia suplimentelor alimentare (DSHEA) din 1994 şi publicate în Codul Regulamentelor Federale13 (CFR) sub Titlul 21, Secţiunea 101.9, impun ca conţinutul de vitamine din alimente şi suplimente alimentare să fie enumerat ca procent din valoarea zilnică (DV). DV pentru nutrienţi se determină utilizând valoarea zilnică de referinţă (DRV) dacă nutrientul este o sursă de energie, cum ar fi proteine, carbohidraţi şi grăsimi, sau utilizând aportul zilnic de referinţă (RDI) pentru vitamine şi minerale. RDI înlocuieşte termenul folosit anterior, USRDA (United States Recommended Daily Allowance), pentru a preveni confuzia cu RDA-urile (vezi mai târziu) publicate de Academia Naţională de Ştiinţe. RDI pentru fiecare dintre vitamine, aşa cum este publicat în 21CFR101.9, este listat în Tabelul 28.2, iar procentul DV care este plasat pe eticheta alimentară sau a suplimentului alimentar este determinat prin împărţirea conţinutului unei porţii de aliment la RDI şi înmulţirea cu 100.

A doua organizaţie care oferă orientări nutriţionale este Consiliul de Nutriţie al Academiei Naţionale din

TABELUL 28.1 Nomenclatura vitaminelor solubile în apă

Istoric

TABELUL 28.2 Doze zilnice de referinţă pentru vitaminele utilizate în etichetarea alimentelor

a Unităţi internaţionale.

Ştiinţe, Institutul de Medicină.14 Ghidurile sale sunt publicate sub formă de aporturi dietetice de referinţă (DRI), care includ mai multe modalităţi de evaluare a aportului adecvat de vitamine şi minerale. Necesarul mediu estimat (EAR) este definit ca „nivelul mediu zilnic de aport de nutrienţi care este estimat pentru a satisface nevoile de nutrienţi ale jumătate dintre indivizii sănătoşi dintr-o etapă de viaţă sau un grup de gen". Dacă un EAR poate fi determinat pentru o vitamină, atunci RDA este calculată folosind metode statistice şi este definită ca o „estimare a aportului alimentar zilnic mediu care satisface nevoile aproape tuturor (97%-98%) membrilor sănătoşi dintr-o anumită etapă de viaţă şi grup de gen". În general, RDA este cel mai specific ghid disponibil pentru aportul zilnic de vitamine. Cu toate acestea, atunci când nu există date suficiente pentru a susţine determinarea unui EAR şi, prin urmare, a unei DZR, consiliul de nutriţie stabileşte un nivel cunoscut sub numele de aport adecvat (AI), care este definit ca „nivelul zilnic mediu recomandat de nutrienţi bazat pe aproximări observate sau determinate experimental ale estimărilor aportului de nutrienţi de către un grup (sau grupuri) de persoane care presupun că sunt într-o stare nutriţională adecvată pentru a fi sănătoşi." În cele din urmă, nivelul maxim tolerabil de aport (UL) este definit ca „cel mai ridicat nivel mediu de aport de nutrienţi care nu prezintă riscul de efecte adverse asupra sănătăţii pentru aproape toţi oamenii dintr-un anumit grup". Tabelul 28.3 conţine DRI-urile actuale, în termeni de RDA (dacă este disponibil) sau AI (când RDA nu este disponibil) pentru vitaminele acoperite în acest capitol.

În cele din urmă, Organizaţia Mondială a Sănătăţii15 (OMS) este în proces de armonizare (termenul OMS pentru standardizare) a valorilor nutriţionale, astfel încât acestea să poată fi utile la nivel internaţional. Acest lucru este necesar din cauza varietăţii mari de termeni şi a abordărilor corespunzătoare pentru definirea standardelor alimentare observate pe tot globul. OMS recomandă utilizarea termenului de valoare a aportului de nutrienţi (NIV) pentru a cuprinde toate standardele dietetice bazate pe nutrienţi, nu doar vitamine. Pentru a simplifica terminologia, OMS recomandă doar două VNI. În primul rând, necesarul mediu de nutrienţi (ANR) reprezintă necesarul mediu într-o populaţie sănătoasă necesară pentru a obţine un rezultat specific. În al doilea rând, nivelul superior de nutrienţi (UNL) este definit

ca „cel mai înalt nivel de aport obişnuit de nutrienţi care este probabil să nu prezinte niciun risc de efecte adverse asupra sănătăţii la aproape toţi indivizii din populaţia generală”.

O altă distincţie importantă este diferenţa dintre conţinutul natural de vitamine din alimente şi conţinutul de vitamine

Capitolul 28 # Vitaminele 917 după îmbogăţire sau fortificare. Un bun exemplu ar fi vitaminele din produsele din cereale integrale. Acestea servesc în mod natural ca o sursă excelentă de anumite vitamine; totuşi, atunci când sunt procesate, aşa cum este cazul producţiei de făină albă, o mare parte din conţinutul de vitamine se pierde. Pentru a preveni eficient deficienţele de vitamine, multe ţări dezvoltate, inclusiv Statele Unite, solicită ca vitaminele pierdute să fie adăugate pentru a aproxima nivelurile naturale. Acest proces se numeşte îmbogăţire. Fortificarea este adăugarea de vitamine peste nivelurile găsite în mod natural în alimente. De exemplu, multe cereale gata de consumat sunt îmbogăţite cu vitamine, care pot deveni apoi o sursă excelentă de vitamină, deşi cerealele folosite în cereale nu sunt o sursă naturală a vitaminei. Încercăm să facem distincţia între alimentele care sunt surse naturale bune şi cele care au devenit surse semnificative prin fortificare.

O VITAMINE LIPOOLUBILE

Vitaminele liposolubile includ vitaminele A, D, E şi K. Aceşti compuşi au alte caracteristici comune în afară de solubilitate. Ele sunt de obicei asociate cu lipidele din alimente şi sunt absorbite din intestin cu aceste lipide alimentare. În afară de vitamina K, vitaminele liposolubile sunt stocate în ficat şi, astfel, conservate de organism; în timp ce stocarea vitaminelor solubile în apă nu este de obicei semnificativă. Acest lucru duce la un potenţial mai mare de toxicitate asociat cu acumularea pe termen lung a vitaminelor liposolubile după ingestia de doze mari, care nu se observă în general la vitaminele solubile în apă.

Vitamina A

Descoperirea vitaminei A este adesea atribuită lucrării originale a lui McCollum şi Davis5 din 1912, care demonstrează că grăsimile alimentare conţineau substanţe, altele decât grăsimile în sine, necesare pentru o creştere adecvată. În 1931, vitamina A a fost izolată din uleiul de peşte16 şi structura a fost confirmată în anul următor.17 Vitamina A a fost sintetizată pentru prima dată în 194718, dar studiile asupra mecanismului molecular de acţiune în procesul vizual nu au fost semnificativ productive până în anii 1960. Unul dintre cei mai importanţi contribuitori la elucidarea funcţiei vizuale a vitaminei A a fost George Wald19, un core-beneficiar al Premiului Nobel pentru Fiziologie sau Medicină în 1967 pentru munca sa, care este rezumată într-o lucrare din 1968. De la izolarea iniţială a substanţei denumite vitamina A, s-a constatat că mai mulţi compuşi în mod natural sau sintetizaţi au activitate biologică similară vitaminei A. De o importanţă dietetică deosebită în acest sens sunt cartenoizii de provitamina A care sunt transformaţi în forme active de vitamina A in vivo.

Vitamina A dietetică este obţinută în mod natural din alimente de origine animală, fie ca vitamina A liberă, fie combinată ca esterii biologic activi, în principal ai acizilor palmitic şi ai unor acizi miristic şi dodecanoic. Cele mai mari surse de vitamina A naturală sunt ficatul de animale, în special erbivorele, păsările de curte şi peştii. Vitamina A se găseşte şi în gălbenuşul de ou; cu toate acestea, albul nu este o sursă bună. Vitamina A poate fi obţinută şi din alimente îmbogăţite cu această vitamină, cum ar fi cerealele pentru micul dejun gata de consumat, laptele, untul şi margarina.

Carotenoizii de provitamina A sunt obţinuţi din surse vegetale şi cuprind unele dintre cele mai bune surse ale acestei vitamine. Provitaminele As se găsesc în verde intens, galben,

TABELUL 28.3 Aportul dietetic de referinţă pentru vitamine

Adaptat cu permisiunea de la Otten, JJ, Hellwig, JP şi Meyers, LD (eds.): Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington DC, The National Academies Press, 2006, pp. 532-533.

Cifrele reprezintă dozele dietetice recomandate (DZR) dacă nu sunt marcate cu un asterisc (*), caz în care reprezintă aportul adecvat (Al). Consultaţi sursa pentru informaţii mai detaliate.

a Ca echivalenţi ai activităţii retinolului (RAE).

6 Ca colecalciferol.

cln absenţa expunerii adecvate la lumina soarelui.

dA-tocoferol.

eAs echivalenţi de niacină (NE). f/Xs echivalenţi de acid folic (DFE).

EC 3.1.1.64 Retinil palmitat hidrolază

EC 2.3.1.76 Acil CoA:retinol aciltransferaza (ARAT)

EC 2.3.1.135

EC 1.1.1.105

EC 1.2.1.36

CE 1.14.99.36

Lecitină: retinol aciltransferaza (LRAT)

Retinol dehidrogenaza

Dehidrogenază retiniană p-Caroten 15,15'-monooxigenază

Figura 28.1 • Interconversiile ^-carotenului şi retinoizilor dietetici preformaţi.

şi fructe şi legume portocale, cum ar fi morcovi, spanac, broccoli, kale, gulii şi napi, mango, caise, nectarine, dovleci şi cartofi dulci.

CHIMIE

Vitamina A aparţine unei clase de compuşi denumiţi retinoizi, care constau din patru unităţi izoprenoide unite în mod cap-coadă.20 Se presupune că toate legăturile duble din unităţile izoprenoide sunt în configuraţia E (trans), dacă nu este specificat altfel. În prezent, termenul retinoid se aplică retinolului şi derivaţilor săi naturali, plus analogii sintetici, care nu trebuie să aibă activitate de vitamina A. Vitamina A este utilizată în prezent ca un descriptor generic pentru toţi retinoizii care prezintă activitatea biologică a retinolului, substanţa iniţială identificată ca vitamina A. Termenul de vitamina A1 şi retinol all-trans a fost folosit pentru a se referi la retinol, în timp ce vitamina A2

a fost folosit pentru a se referi la 3,4-dehidroretinol. Analogii de retinoat sunt utilizaţi pentru a se referi la „compuşi care controlează diferenţierea epitelială şi previn metaplazia, fără a poseda întreaga gamă de activităţi ale vitaminei A.”21 Retinale (fostă retinină totală), forma de vitamina A care participă la ciclul vizual şi acidul retinoic (fostul acid retinoic all-trans), forma care participă la diferenţierea celulară28 (figura activă a vitaminei A două). Aproximativ 60 de jB-caroteni, din 700 de carotenoizi care au fost identificaţi, prezintă activitate de vitamina A în organism şi sunt denumiţi provitamina As sau carotenoizi provitamina A. Carotenoizii importanţi consideraţi provitamina As sunt a-, jB- şi y-caroteni şi criptoxantina (Fig. 28.2). jB-Carotenul este cel mai important carotenoid de provitamina A. Transformările vitaminei As şi jB-carotenului preformate sunt prezentate în Figura 28.1.

Activitatea vitaminei A a fost exprimată istoric ca unităţi Farmacopeea Statelor Unite (USP), unităţi internaţionale (UI), echivalenţi de retinol (RE) sau echivalenţi ^-caroten. Unităţile USP şi UI sunt echivalente. Fiecare unitate exprimă activitatea a 0,3 ng de retinol. Astfel, 1 mg de retinol are activitatea de 3.333 de unităţi. Alte echivalente sunt enumerate în Tabelul 28.4. Acest sistem nu ia în considerare absorbţia incompletă şi bioconversia limitată la viteză a carotenoidelor provitaminei A în forma activă, retiniană. Un RE reprezintă activitatea biologică a 1 ng de retinol, 6 ng de ^-caroten sau 12 ng de «-caroten sau jB-criptoxantina. S-a folosit RE

TABELUL 28.5 Greutatea diferitelor surse de vitamina A echivalente cu 1 echivalent de retinol sau 1 echivalent de activitate a retinolului

1 Echivalenţi de retinol.

2 Echivalenţi de activitate a retinolului.

pentru a converti toate sursele alimentare de vitamina A într-o singură unitate pentru o comparaţie uşoară şi ţine cont de ineficienţa absorbţiei şi a bioconversiei limitate la viteză a carotenoidelor provitaminei A.22 Unitatea curentă utilizată pentru a exprima activitatea vitaminei A este echivalentul activităţii retinolului (RAE). Acest lucru a rezultat din constatarea că absorbţia carotenoidelor provitamina A este cu 50% mai mică decât se credea iniţial. Singura diferenţă în acest sistem este că carotenoizii de provitamina A reprezintă jumătate din activitatea presupusă atunci când se utilizează RE (vezi Tabelul 28.5).

Stereochimia vitaminei A şi a compuşilor înrudiţi este complexă, iar studiul relaţiilor structurale dintre vitamina A şi stereoizomerii săi a fost complicat de utilizarea comună a mai multor sisteme de numerotare (Fig. 28.3). Primul sistem de numerotare (A) este cel recomandat în prezent de IUPAC şi este utilizat pe tot parcursul acestui text. Al doilea

sistem (B) pune accent pe sistemul conjugat, în timp ce al treilea (C) este folosit de USP Dictionary of USAN şi International Drug Names.

Sistemele conjugate cu duble legătură găsite în vitamina A şi -caroten, precum şi inelul ataşat sub formă de ^-iononă sau dehidro-^-iononă găsite în 3,4-dehidroretinol, sunt esenţiale pentru activitate. Când oricare dintre acestea este saturată, activitatea se pierde. Esterul şi eteri metilici ai vitaminei A au o activitate biologică pe bază molară egală cu cea a vitaminei A. Acidul retinoic (acidul vitamina A) este activ biologic, dar nu este stocat în ficat.

Din motive sterice, numărul de izomeri ai vitaminei A cel mai probabil să apară este limitat. Acestea sunt all-trans, 9-cis, 13-cis şi 9,13-di-cis. O legătură cis la legătura dublă 7 sau 11 întâmpină obstacole sterice. Izomerul 11-cis este răsucit şi îndoit la această legătură; cu toate acestea, aceasta este

Figura 28.3 • Sisteme de numerotare a vitaminei A.

singurul izomer care este activ în vedere şi este sintetizat în celulele epiteliale pigmentate cu retinil din esteri all-trans-retinilici prin acţiunea izomerazei urmată de hidroliză.

CINETICA

Vitamina A este absorbită în intestin prin aceeaşi cale folosită pentru lipidele dietetice, necesitând săruri biliare, grăsimi alimentare şi suc pancreatic. Esterii retinilici sunt hidrolizaţi în lumenul intestinal în retinol de către triacilglicerol lipaza pancreatică (EC 3.1.1.3) şi lizofosfolipaza (EC 3.1.1.5). Retinolul este absorbit în enterocite prin difuzie facilitată la concentraţii normale. Cu toate acestea, la doze farmacologice, retinolul poate fi absorbit prin difuzie pasivă.23,24 Biodisponibilitatea pentru majoritatea formelor de vitamina A preformată este de 70% până la 90%. La intrarea în celule, retinolul se asociază cu o proteină de legare a retinolului (RBP), cel mai probabil RBP2. RBP-urile reprezintă un grup de proteine implicate în legarea şi transportul intracelular şi intercelular al vitaminei A. Aceste proteine intracelulare funcţionează în transportul şi metabolismul retinolului şi acidului retinoic, solubilizându-le în medii apoase şi prezentându-le la enzimele adecvate, protejându-le în acelaşi timp de enzimele catabolizante.25 Aceste proteine limitează, de asemenea, concentraţia de retinoizi liberi în interiorul celulei.

Carotenoizii de provitamina A sunt absorbiţi prin difuzie pasivă şi depind, de asemenea, de grăsimile absorbabile şi bilă. În prezent, se presupune că o douăsprezece din ^-carotenul alimentar normal, dar doar o douăzeci şi patru din celelalte carotenoide de provitamina A sunt absorbite şi bioconvertite. Aceasta explică activitatea scăzută a carotenoidelor provitamina A în raport cu retinol, aşa cum se arată în Tabelul 28.5. Enterocitele sunt locul principal al transformării ^-carotenului în retină,26 dar enzimele care catalizează transformarea apar şi în ţesutul hepatic şi în alte ţesuturi. Până la 20% până la 30% din carotenoidele de provitamina A sunt absorbite neschimbate. După absorbţia de către enterocite, ^-carotenul este scindat simetric în retină de către ^-caroten 15,15'-monooxigenază (EC 1.14.99.36), care necesită oxigen molecular.27 ^-Carotenul poate da naştere la două molecule de retină; în timp ce cu ceilalţi trei carotenoizi, doar o moleculă este posibilă prin această transformare. Acesta este rezultatul compoziţiei ^-carotenului, care are o structură identică cu retinale în ambele jumătăţi ale moleculei, în timp ce cealaltă provitamine As au o structură identică cu retinale într-o jumătate a moleculei (vezi Fig. 28.2). De asemenea, a fost raportată scindarea asimetrică a carotenoizilor de către ^-caroten-9,10-monooxigenază,26,28,29, dar rolul său la om nu este complet rezolvat. Retina formată din provitamina As este apoi redusă la retinol de către retinol dehidrogenază (EC 1.1.1.105) sau alcool dehidrogenază (EC 1.1.1.1).

În interiorul enterocitelor, retinolul este esterificat de trei enzime, diacilglicerol O-aciltransferaza (DGAT, EC 2.3.1.20), retinol O-aciltransferaza grasă (EC 2.3.1.76), cunoscută şi sub denumirea de acil-coenzima A (CoA): retinol-atinol-acil-colina (acil-coenzima A): retinol-atinol-transferaza (Atinol-RATil) O-aciltransferaza (EC 2.3.1.135), cunoscută şi sub denumirea de lecitin: aciltransferază retiniană (LRAT). LRAT esterifică retinolul legat de RBP2, în timp ce ARAT poate esterifica retinolul nelegat. S-a propus că LRAT esterifică retinolul în doze normale, în timp ce ARAT esterifică excesul de retinol.30 De asemenea, s-a sugerat că dozele mari de retinol pot creşte formarea acidului retinoic în enterocite printr-un element sensibil la acid retinoic (RARE) care promovează expresia RBP2.31.

Esterii retinilici sunt încorporaţi în chilomicroni, care la rândul lor intră în limfă. Odată ajunsi în circulaţia generală, chilomicronii sunt transformaţi în resturi de chilomicroni, care sunt curăţaţi în primul rând de ficat, dar eventual de alte ţesuturi.30 Pe măsură ce esterii intră în hepatocite, ei sunt hidrolizaţi la retinol care este apoi legat de RBP1 sau RBP4. Acestea sunt eliberate în sânge sau transferate în celulele stelate hepatice pentru depozitare. În interiorul celulelor stelate, retinolul legat de RBP este esterificat pentru depozitare de către LRAT şi ARAT. Celulele stelate conţin până la 80% din rezervele de vitamina A din organism.32 Complexul RBP-retinol eliberat în circulaţia generală de la hepatocite sau celulele stelate este legat în mare măsură de transtiretină (TTR), care protejează RBP-retinolul de filtrarea glomerulară şi de excreţia renală ulterioară.33. RBP-retinolul şi, odată înăuntru, este legat de RBP1 şi, eventual, de RBP2. Alţi retinoizi pot circula, de asemenea, în plasmă în cantităţi mici, cum ar fi retinolul liber şi acidul retinoic 13-cis, dar aceştia sunt cel mai probabil legaţi de albumină.

Eliminarea vitaminei A implică, în general, glucuronidarea retinolului sau a acidului retinoic urmată de excreţia renală sau biliară care poate duce la ciclul enterohepatic. Există şi alte căi de oxidare a retinoizilor la substanţe mai polare. În mod normal, retinolul nemodificat nu este excretat. Cu toate acestea, retinianul, acidul retinoic şi alţi metaboliţi se găsesc în urină şi fecale.

BIOCHIMIE

Vitamina A este implicată în numeroase funcţii biochimice. Cea mai cunoscută acţiune a vitaminei A este în funcţia sa în chimia vederii. Nevoia de vitamina A pentru un răspuns vizual adecvat la lumina din retină a fost bine caracterizată. Cu toate acestea, rolul său în creşterea şi diferenţierea celulară continuă să se extindă.

Mecanismul molecular de acţiune al vitaminei A, sub formă de 11-cis retinian, în procesul vizual este investigat de mulţi ani.34,35 Figura 28.4 reprezintă modificările chimice care au loc în ciclul vizual care implică sistemul rodopsina din celulele bastonaşe ale retinei. Absorbţia retinolului din sânge de către celulele epiteliale ale retinei este urmată de reesterificare şi conversie la forma retinolului 11-cis. Aceasta este transformată în aldehidă, 11-cis retiniană, care este forma utilizată în calea vizuală. Spre deosebire de celulele conice ale retinei, care sunt responsabile pentru vederea culorilor şi funcţionează bine doar în prezenţa unei lumini ample, tijele dependente de vitamina A sunt esenţiale pentru vederea pe o gamă largă de intensităţi luminoase, în special la niveluri scăzute. Acest sistem este responsabil pentru vederea în întuneric, ceea ce explică orbirea nocturnă observată la persoanele cu deficit de vitamina A.

Vitamina A este, de asemenea, strâns implicată în diferenţierea celulară în timpul dezvoltării embrionare şi menţinerea diferenţierii celulare în diferite ţesuturi la adult. Mecanismul molecular al vitaminei A, sub formă de acid retinoic, în această zonă este mai complex.36,37 Această formă de vitamina A acţionează prin receptorii acidului retinoic (RAR) care sunt membri ai superfamiliei de receptori ai hormonilor steroizi/tiroidieni. Aceştia acţionează ca factori de transcripţie dependenţi de ligand care reglează expresia genelor. Au fost identificate mai multe RAR: RARa (RARA), RAR8 (RARB) şi RARy (RARG). Acestea diferă în distribuţia lor tisulară şi nivelul de expresie în timpul dezvoltării şi diferenţierii celulelor. În urma legării citoplasmatice RAR-acid retinoic, complexul formează un heterodimer cu receptorul retinoid X (RXR). Heterodimerul se translocă la nucleu şi se leagă la un element de răspuns RARE sau retinoid X (RXRE) pe ADN asociat cu regiunea promotoare a genelor ţintă şi, împreună cu coactivatori, reglează transcripţia genei ţintă. Au fost identificaţi, de asemenea, câţiva receptori RXR, inclusiv RXRa (RXRA), RXRjS (RXRB) şi RXRy (RXRG) şi s-a dovedit a fi implicaţi şi în acţiunea intracelulară a vitaminei D. Au o distribuţie tisulară diferită faţă de RAR. Un ligand specific pentru RXR a fost identificat ca acid 9-cis-retinoic, care se poate lega şi la RAR; cu toate acestea, rolul fiziologic al acestui retinoid nu este cunoscut. Acidul retinoic se poate lega doar de RAR. Acidul retinoic 9-cis poate reprezenta, prin urmare, o a treia formă activă de vitamina A.38,39 Au fost sintetizaţi mai mulţi retinoizi sintetici care se leagă selectiv la receptorii RXR, iar aceştia sunt denumiţi rexinoizi.

Efectele biologice ale acidului retinoic sunt mediate prin diferite proteine, numărând sute, care sunt controlate la nivel nuclear de această formă a vitaminei. În cele din urmă, efectele sunt observate în diferenţierea celulelor, atât în timpul dezvoltării embrionare, cât şi la adult. Printre altele, au fost observate efecte asupra reproducerii, creşterii, funcţiei imune, hematopoiezei, epiteliului, sistemului nervos central (SNC) şi cancerului. Această implicare pe scară largă în funcţia biologică explică multitudinea de efecte observate în deficienţa şi supradozele acestei vitamine.

Deficienţa acestei vitamine duce la mai multe tulburări denumite colectiv tulburări de deficit de vitamina A (VADD). Copiii de vârstă preşcolară sunt în special susceptibili la şi dezvoltă forme mai grave de VADD conducând la o mortalitate crescută care se poate apropia de 50% în societăţile sărace.40 Un deficit de vitamina A se manifestă în principal prin keratinizarea membranelor mucoase din întregul corp. Această degenerare este mai pronunţată în ochi decât în orice altă parte a corpului şi dă naştere unei afecţiuni cunoscute sub numele de xeroftalmie, care are ca rezultat uscarea şi îngroşarea conjunctivei şi a corneei. Acest lucru poate duce în cele din urmă la distrugerea corneei şi la orbire permanentă. Deficitul de vitamina A duce, de asemenea, la o adaptare slabă la întuneric a ochilor, denumită orbire nocturnă (nictalopie). Se dezvoltă insuficienţă imunitară, ceea ce duce la o tendinţă la infecţie. Anemia rezultă din insuficienţa hematopoietică a măduvei. La copii, apare şi eşecul creşterii şi pierderea. Deficitul de vitamina A poate da, de asemenea, naştere la uscăciunea şi descuamarea pielii la adulţi.

UTILIZĂRI TERAPEUTICE

Vitamina A este utilizată în tratamentul deficienţei cunoscute sau suspectate de vitamina A. Deficienţa de vitamina A în ţările dezvoltate, cum ar fi Statele Unite, nu este probabil de origine alimentară, dar este mai probabil cauzată de malabsorbţie, aşa cum se observă în bolile sprue, cirozei hepatice, biliare sau pancreatice. Interesant este că nivelurile de vitamina A scad în timpul infecţiei cu virusul rujeolei (rubeola), ducând la creşterea morbidităţii şi mortalităţii, în special la copiii cu deficit preexistent de vitamina A. S-a demonstrat că suplimentarea cu vitamina A reduce mortalitatea cu 50% şi previne orbirea la copiii care dezvoltă rujeolă dacă este administrată în momentul diagnosticării. Desigur, vaccinarea este de primă importanţă; cu toate acestea, în ţările subdezvoltate în care rata de vaccinare este scăzută, suplimentarea cu vitamina A este o alternativă benefică.41 Analogii de retinoat au fost dezvoltaţi pentru utilizarea în tratamentul afecţiunilor dermatologice precum psoriazisul şi acneea. De asemenea, au fost stabilite unele terapii pentru cancer prin analogi de retinoat, iar terapii mai noi împotriva diferitelor tipuri de cancer sunt în curs de investigare.37

Atât carotenoizii naturali, cât şi cei sintetici scad fotosensibilitatea acută în porfirie într-un mod care nu are legătură cu activitatea sa vitaminică.42 Majoritatea ^-carotenului este transformat în retinol în timpul absorbţiei, dar fracţia care este absorbită nemodificată este distribuită pe scară largă şi se acumulează în piele. Acest lucru poate oferi protecţie împotriva expunerii la soare la pacienţii cu protoporfirie eritropoetică. Nu oferă o protecţie totală împotriva soarelui, dar pacienţii care răspund la tratamentul acestuia pot rămâne la

soare la fel ca şi indivizii normali. Întreruperea medicamentului duce la revenirea hipersensibilităţii. ^-Carotenul nu funcţionează ca protecţie solară la pacienţii normali şi nu trebuie utilizat ca atare. Carotenodermia, rezultatul acumulării în piele, este efectul secundar major. Capsulele de bronzare care conţin ^-caroten şi/sau carotenoidul şi cantaxantina utilizează acest efect.

-Carotenul a fost, de asemenea, investigat pentru posibilele efecte protectoare în cancer. Studiile timpurii au sugerat un efect protector în cancerul pulmonar, dar studiile recente despre cancerul pulmonar, de prostată, de colon, de sân sau de piele fără melanom nu au arătat un efect protector.43 În mod surprinzător, rezultatele mai multor studii ulterioare sugerează că aportul crescut de ^-caroten ar putea creşte riscul de cancer pulmonar la fumători.1,44.

HIPERVITAMINOZA

Toxicităţile vitaminei A sunt cunoscute încă de înainte de descoperirea vitaminei45 şi pot duce atât la efecte pe termen scurt, cât şi pe termen lung.46-48 Dozele pe termen scurt de 0,5 până la 4 milioane UI pot duce, în decurs de ore până la câteva zile, la efecte asupra SNC, inclusiv creşterea presiunii intracraniene, dureri de cap, iritabilitate şi convulsii; efecte gastrointestinale, inclusiv greaţă, vărsături şi durere; efecte dermatologice, cum ar fi descuamarea; efecte oftalmice, cum ar fi edem papile, scotom şi fotofobie; şi afectarea ficatului. Cele mai multe dintre aceste reacţii au fost raportate la sugari în urma tratamentului cu doze mari de vitamina A, dar unele au rezultat din ingestia de alimente bogate în vitamina A, cum ar fi ficatul, în special de la urşii polari.

Aportul pe termen lung de doze de vitamina A mai mici decât aportul necesar pentru toxicitatea pe termen scurt, dar încă peste cel cerut de organism, poate duce la efecte pe termen lung, inclusiv efecte asupra pielii, ficatului, SNC şi oaselor. Deşi cantitatea necesară variază, dozele de până la 15.000 UI/zi au dus la unele efecte adverse. Doze mai mari, în general peste 100.000 UI/zi, sunt necesare pentru a vedea toate efectele adverse raportate. La pacienţii cu greutate corporală mică, malnutriţie sau boli hepatice sau renale, dozele necesare pentru reacţii adverse pe termen lung pot fi încă mai mici.

Efectele adverse dermatologice includ uscarea pielii şi a mucoasei, dermatită, prurit, umflarea şi fisurarea buzelor şi rareori pierderea părului de pe corp. Efectele hepatice includ hipertrofia şi hiperplazia celulelor stelate hepatice, hepatomegalie, fibroză şi ciroză, care pot duce la hipertensiune portală, ascită şi icter. Se observă şi splenomegalie. Efectele SNC includ creşterea presiunii intracraniene (pseudotumor cerebri) care duce la dureri de cap, tulburări de vedere (de exemplu, diplopie), somnolenţă, vărsături, convulsii şi o fontanelă bombată la sugari. În cele din urmă, au fost raportate şi dureri la nivelul oaselor şi articulaţiilor, cu sensibilitate însoţitoare şi mineralizare osoasă redusă49.

Efectele teratogene ale vitaminei A sunt, de asemenea, binecunoscute.50 Aportul de numai 10.000 UI/zi în timpul sarcinii poate creşte riscul de malformaţii congenitale, iar riscul

creşte odată cu creşterea aportului de vitamina A.51,52 Malformaţiile congenitale includ cardiovasculare, cranio-faciale, tubul neural şi anomalii urogenitale şi musculo-scheletice.

P-carotenul, în schimb, este relativ netoxic la fel ca şi celelalte carotenoide de provitamina A.47,53 După expunerea pe termen lung la niveluri ridicate de ^-caroten (30-180 mg/zi timp de 15 ani), pacienţii nu au dezvoltat alte probleme decât decolorarea pielii şi hipercarotonemia asimptomatică. În plus, ^-carotenul nu este teratogen. Mecanismul cel mai probabil este absorbția incompletă și rata lentă de conversie a ^-carotenului în retinol în celulele intestinale.54 Cu toate acestea, o revizuire sistematică recentă și o metaanaliză a constatat o creștere a mortalității globale în studiile care utilizează ^-caroten.43,55 Acest lucru, împreună cu constatarea că ^-carotenul poate crește riscul de cancer pulmonar la fumători, așa cum credeau anterior, că ar putea să nu fie toxic, așa cum credeau anterior, nu ar fi toxic. atunci când este utilizat în mod cronic.

PRODUSE

Vitamina A conţine retinol (alcool de vitamina A) sau esterii săi din acizi graşi comestibili (în special acizii acetic şi palmitic). Este disponibil de la diverşi producători sub multe nume. Formele de dozare variază de la tablete orale, capsule şi soluţii până la unguente şi creme topice. Este disponibil şi sub formă de injectabil sub formă de palmitat de vitamina A (Aquasol A) care este destinat injectării intramusculare (IM). Vitamina A este, de asemenea, disponibilă ca componentă a multivitaminelor din multe surse diferite.

Carotenoizii de provitamina A sunt, de asemenea, disponibili pe scară largă, în primul rând ^-carotenul, din diverse surse sub multe denumiri. Sunt disponibile lichide orale, tablete şi capsule, care conţin -caroten, fie individual, fie în combinaţie ca preparate multivitamine.

Analogii de retinoat sunt, de asemenea, disponibili pentru tratamentul afecţiunilor dermatologice şi cancerului. Tabelul 28.6 enumeră produsele actuale de pe piaţă şi utilizările lor aprobate, în timp ce Figura 28.5 arată structura lor corespunzătoare.

Vitamina D

Recunoaşterea în 1919 că rahitismul era rezultatul unei deficienţe nutriţionale a condus la izolarea compuşilor antirahitici din produsele alimentare.56 Rolul luminii solare în prevenirea rahitismului a fost remarcat în acelaşi timp.57 Studiile timpurii au arătat că preparatele de vitamina A disponibile la acea vreme, pe lângă proprietăţile lor de stimulare a creşterii, ar putea şi xeroftalismul cumia şi rahitismul. Astfel, presupunerea timpurie a fost că toate acestea au fost din cauza deficienţei vitaminei A. Un raport preliminar al lui Funk şi Dubin58 în 1921 a fost primul care a sugerat prezenţa unei vitamine în extractele de drojdie care era net diferită de vitamina A şi vitamina B, pe care autorii le-au numit vitamina D. Este interesant că autorii au crezut că noua vitamină D era cunoscută la un moment dat, cel puţin în două dintre cele două vitamine din istorie. vitamine. McCollum et al.59 au arătat clar în 1922 că vitamina A şi factorul antirahitic erau, de fapt, două vitamine separate. Sinteza ambelor forme majore de vitamina D, ergocalciferol şi colecalciferol, a fost realizată în 1977.60

Cea mai mare sursă naturală de vitamina D este peştele gras, cum ar fi heringul, somnul, somonul, macroul şi tonul sau uleiurile derivate din peşte, cum ar fi uleiul de ficat de cod. Ouăle, de la găini hrănite cu vitamina D, şi untul conţin, de asemenea, cantităţi mici de vitamina D. Cea mai comună sursă de vitamina D în ţările dezvoltate, precum Statele Unite, sunt alimentele fortificate precum laptele, cerealele gata de consumat şi unele sucuri de fructe. Colecalciferolul sau ergocalciferolul este de obicei utilizat în fortificare sau suplimentare.

CHIMIE

Din punct de vedere chimic, diferitele forme de vitamina D sunt steroizi sparţi, denumiţi secosteroizi. Termenul de vitamina D se aplică în prezent tuturor steroizilor care posedă activitate biologică precum cea a colecalciferolului.61 Iradierea ergosterolului de drojdie produce un amestec 1:1 de ergocalciferol şi lumisterol cunoscut sub numele de vitamina D1. Deoarece toate activităţile rezidă în ergocalciferol, termenul de vitamina D1 nu mai este folosit. Fotoconversia ergocalciferolului (ercalciol, anterior calciferol, vitamina D2) din ergosterol este prezentată în Figura 28.6. Colecalciferolul (calciol, anterior vitamina D3) este forma produsă in vivo din acţiunea luminii solare asupra 7-dehidrocolesterolului (Fig. 28.7) din piele. 22,23-Dihidroergocalciferolul a fost cunoscut sub numele de Vitamina D4. (24S)-Etilcalciolul (fost sitocalciferol), făcut din 7-dehidrositosterol, era cunoscut ca vitamina D5. Observaţi diferenţele structurale dintre ergocalciferol şi colecalciferol prezentate în Figura 28.6 şi Figura 28.7. Lanţul lateral de ergocalciferol conţine o legătură dublă între C22 şi C23 şi o grupare metil pe C24.

CINETICA

Absorbţia gastrointestinală a vitaminei D necesită bilă, suc pancreatic şi grăsimi alimentare. În urma formării

a micelilor din lumenul intestinal, esterii vitaminei D sunt hidrolizaţi, iar vitamina D liberă, de obicei sub formă de colecalciferol sau ergocalciferol, este absorbită prin difuzie pasivă în enterocite. Acolo, este încorporat în chilomicroni şi secretat în limfă, unde intră în circulaţie.62 Colecalciferolul şi ergocalciferolul se credea cândva a fi formele active ale vitaminei D; cu toate acestea, acum au fost identificate ca provitamine, deoarece necesită hidroxilare de către ficat şi rinichi pentru a fi pe deplin active.

După cum se arată în Figura 28.8, prima etapă are loc în ficat, în urma absorbţiei din resturile de chilomicroni, de către enzima vitamina D3 25-hidroxilază (EC 1.14.15.-). Această enzimă transformă provitamina în calcidiol (anterior 25-hidroxivitamina D3, 25(OH)D3) şi necesită atât oxigen molecular, cât şi NADPH redus. Enzima se găseşte pe membrana mitocondrială internă63, iar rata se corelează cu concentraţia substratului. În urma secreţiei în sânge, calcidiolul şi alte forme de vitamina D sunt asociate cu o componentă specifică grupului (proteina de legare a vitaminei D [GC]), denumită anterior proteină de legare a vitaminei D (VDBP). Calcidiolul legat de GC este principala formă

circulantă a vitaminei şi poate fi stocat în grăsimi şi muşchi pentru perioade prelungite. Legarea GC ajută la transportul vitaminei D în sânge şi, de asemenea, prelungeşte timpul de înjumătăţire circulator făcându-le mai puţin susceptibile la metabolismul hepatic şi la excreţia biliară.64 Albumina şi lipoproteinele leagă şi vitamina D, dar cu afinitate mai mică decât GC. Nivelurile circulante ale calcidiolului sunt proportionale cu aportul si sinteza vitaminei D; astfel, nivelurile plasmatice de calcidiol au fost folosite pentru a indica starea vitaminei D.65

Celulele epiteliale ale tubilor contorţi proximali din rinichi transformă calcidiolul în calcitriol [anterior 1a,25-dihidroxivitamina D3, 1a,25(GH)2D3] cu ajutorul enzimei calcidiol 1-monooxigenază (EC 1.14.13.13) cunoscută anterior şi ca 1a,25-dihidroxivitamina D325(GH)D325. Activitatea acestei enzime mitocondriale, citocrom P450 este crescută de hormonul paratiroidian şi hipofosfatemie şi este redusă de calcitriol şi Ca2+.66 Înţelegerea acestui pas final este crucială deoarece boala renală poate duce la deficienţa calcitriolului activ şi la tulburări ulterioare ale metabolismului calciului şi osos. Tratamentul este eficient numai dacă se foloseşte un preparat de vitamina D care are deja 1a-hidroxi. Similar cu colecalciferolul, ergocalciferolul necesită, de asemenea, hidroxilare în ficat şi rinichi pentru a deveni complet activ, aşa cum se arată în Figura 28.9.

În sens clasic, colecalciferolul, forma produsă la animale, nu este o adevărată vitamină deoarece este produsă în

pielea din 7-dehidrocolesterolul prin radiaţia UV (Fig. 28.7) în intervalul 290 până la 300 nm.66 7-dehidrocolesterolul este produs din colesterol de enzima 7-dehidrocolesterolul reductază (EC 1.3.1.21). Numai atunci când expunerea la lumina soarelui este inadecvată, colecalciferolul devine o vitamină în sensul istoric. După cum se arată în Figura 28.7, la expunerea la iradierea UV, 7-dehidrocolesterolul este convertit rapid în previtamina D3. Previtamina D3 suferă o conversie termică lentă în colecalciferol şi lumisterol şi tacalciol biologic inactiv (fost tachisterol3). Expunerea excesivă creşte producţia de compuşi inactivi. Conversia lentă a previtaminei D3 în colecalciferol asigură rezerve adecvate atunci când expunerea este scurtă. În plus, lumisterolul şi tacalciolul pot fi convertite înapoi în previtamina D3 şi, astfel, servesc drept rezervor.66 S-a estimat că o expunere de 10 minute a mâinilor şi feţei neacoperite va produce suficient colecalciferol.67 Conversia foto inadecvată la colecalciferol este cel mai probabil să apară la latitudini nordice, la persoanele cu pielea întunecată sau în timpul iernii care folosesc haine de rutină sau întuneric. creme de protecţie solară pentru a-şi reduce expunerea la soare, cum ar fi persoanele în vârstă.

Mecanismul responsabil pentru mişcarea colecalciferolului de la piele la sânge nu este cunoscut. În sânge, colecalciferolul este legat în principal de GC. Această proteină elimină selectiv colecalciferolul din piele, deoarece are afinitate scăzută pentru 7-dehidrocolesterol, previtamina D3, lumisterol şi tacalciol.

Catabolismul vitaminei D este iniţiat de enzima 1,25-dihidroxivitamina D3 24-hidroxilaza (EC 1.14.13.-), a cărei expresie este stimulată de calcitriol, în sine. 24- Hidroxilarea este urmată de oxidarea la cetonă. Hidroxilarea ulterioară la C23 duce la scindarea catenei

laterale, rezultând produsul acid calcitronic inactiv din punct de vedere biologic.68,69 Metaboliţii 24-hidroxi sunt excretaţi în principal în bilă.

BIOCHIMIE

Similar acidului retinoic, receptorul de vitamina D (VDR) este un membru al superfamiliei de receptori ai hormonilor steroizi/tiroidieni. Aceştia acţionează ca factori de transcripţie dependenţi de ligand care reglează expresia genelor. În intestin, oase, rinichi şi alte ţesuturi, calcitriolul se leagă de VDR localizat în citoplasmă, iar complexul formează un heterodimer cu un retinoid RXR. RXR sunt, de asemenea, implicaţi în acţiunea vitaminei A şi cititorul este referit la acea secţiune pentru mai multe informaţii. Acest complex se translocă în nucleu şi se leagă de elementele de răspuns la vitamina D (VDRE) asociate cu regiunea promotoare a genelor ţintă şi, împreună cu coactivatori, reglează transcripţia genei ţintă. Au fost identificate peste 50 de gene care sunt controlate de calcitriol.

Unul dintre cele mai cunoscute efecte ale calcitriolului este menţinerea homeostaziei calciului. De asemenea, este afectat metabolismul fosfatului. Mecanismul de acţiune care promovează transportul Ca2+ în intestin implică formarea mediată de calcitriol a unei proteine care leagă calciul, calbindin, despre care se ştie că există în cel puţin două forme la om, calbindin 1, 28kDa (CALB1) şi proteina S100 care leagă calciul G (S100G), cunoscută şi sub denumirea de calbindin-D9k. O ATPază, Na+ şi calbindin dependente de calciu sunt necesare pentru transportul intestinal de Ca2+ şi acţionează pentru a îmbunătăţi mişcarea transcelulară, rezultând o absorbţie crescută a Ca2+ alimentar. Canalul cationic potenţial al receptorului tranzitoriu, subfamilia V, membru 6 (TRPV6), care controlează rata de intrare celulară a Ca2+, se găseşte, de asemenea, a creşte în celulele intestinale sub controlul calcitriolului. Calcitriol promovează, de asemenea, absorbţia intestinală a fosfatului, mobilizarea Ca2+ şi a fosfatului din oase şi reabsorbţia renală a Ca2+ şi fosfat. De asemenea, sunt implicaţi hormonul paratiroidian şi calcitonina.

VDR-urile au fost identificate, de asemenea, în ţesuturi care nu sunt în mod normal asociate cu homeostazia mineralelor osoase. Pe lângă intestine, rinichi şi osteoblaste, receptorii de vitamina D au fost localizaţi în glanda paratiroidă, celulele insulelor pancreatice, epiteliul mamar, keratinocitele pielii, muşchi şi celulele imune. Activarea în acesta din urmă are funcţii antiproliferative şi imunomodulatoare puternice. Astfel, calcitriolul şi liganzii săi VDR analogi au potenţial terapeutic în tratamentul bolilor inflamatorii (artrita reumatoidă şi psoriazică), afecţiunilor dermatologice (psoriazis, keratoză), osteoporozei, suprimarea hormonului paratiroidian, cancerelor (inclusiv de colon, prostată şi sân), precum şi afecţiunile autoimune ale vitaminei D. rol ca factor de transcripţie nucleară care reglează creşterea celulelor, diferenţierea, apoptoza şi alte mecanisme celulare de dezvoltare a cancerului.71

Forma clasică de deficit de vitamina D recunoscută universal este rahitismul. La sugarii mici, întregul craniu este moale (craniotabes), iar problemele în dezvoltarea oaselor duc la întârzieri în şezut, târât şi mers. Osteomalacia (evidentă la radiografii) şi deformările oaselor duc în cele din urmă la deformări ale cutiei toracice, picioare sau genunchi, dureri

osoase şi predispoziţie la fracturi. Deformările osoase pot deveni permanente dacă nu sunt tratate cu vitamina D într-un stadiu incipient. Deficitul de vitamina D la copii şi adulţi duce, de asemenea, la miopatii, care pot duce la slăbiciune, şi hipocalcemie, care poate duce la parestezii, spasme musculare şi tetanie. Studii recente concluzionează că o rată crescută a mortalităţii generale în populaţia generală este asociată cu niveluri scăzute de vitamina D.72 Acelaşi studiu a demonstrat, de asemenea, că deficienţa de vitamina D creşte riscul de cancer, diabet şi hipertensiune arterială.

UTILIZĂRI TERAPEUTICE

Colecalciferolul şi ergocalciferolul sunt utilizate în tratamentul deficienţei de vitamina D cunoscute sau suspectate sau în prevenirea deficienţei de vitamina D atunci când nevoile corporale sunt crescute, aşa cum se observă în timpul sarcinii. Calcitriolul poate fi folosit şi, mai ales când se doreşte un efect imediat ca în deficienţe severe deoarece este forma activă a vitaminei D care se găseşte în organism. Aceasta ar implica tratamentul rahitismului, osteomalaciei, durerilor musculare şi hipocalcemiei care pot rezulta din deficienţa de vitamina D. Vitamina D este, de asemenea, utilă, în special atunci când este utilizată cu suplimente de calciu, pentru a trata osteoporoza.44,73 Vitamina D poate fi utilizată şi pentru a trata hipofosfatemia sau hipocalcemia din alte cauze, cum ar fi hipoparatiroidismul.

Uremia asociată cu insuficienţa renală poate duce la hipocalcemie şi hiperparatiroidism secundar ca urmare a conversiei insuficiente a calcidiolului în calcitriol de către rinichii bolnavi. Acest lucru duce la osteodistrofie renală, o boală osoasă metabolică care implică o mineralizare anormală. Pacienţii sunt adesea sub dializă în momentul în care apar aceste probleme. Tratamentul cu calcitriol sau alţi analogi activi ai vitaminei D cu o grupă 1a-hidroxi (vezi Tabelul 28.7) ajută la creşterea nivelurilor de Ca2+, precum şi la scăderea nivelului hormonului paratiroidian controlând în esenţă aceste efecte. Dozele utilizate nu au ca rezultat calcificarea extrascheletică sau nu măresc rata de declin a funcţiei renale, aşa cum se poate observa la dozele excesive de vitamina D.

S-au demonstrat efecte benefice pentru nivelurile ridicate de calcitriol la pacienţii cu cancer de prostată avansat74 şi cancer colorectal75, deşi aceasta nu este o terapie dovedită. Aceste tratamente experimentale necesită doze mari de vitamina D, iar hipercalcemia rezultată limitează utilitatea. Analogii vitaminei D cu tendinţă scăzută de a provoca hipercalcemie şi hipercalciurie sunt în curs de dezvoltare şi investigaţi. Deşi problema vitaminei D în sănătatea inimii nu este încă rezolvată, s-a găsit o corelaţie inversă între evenimentele cardiovasculare şi nivelurile serice de vitamina D (ca calcidiol sau calcitriol) – nivelurile scăzute de vitamina D sunt asociate cu hipertensiunea arterială, trigliceridele crescute ale lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută (VLDL) şi metabolismul afectat al insulinei.76,77. capacitatea de a promova diferenţierea celulară în epidermă şi este eficientă în tratamentul psoriazisului.78

HIPERVITAMINOZA

Hipervitaminoza D se pare că nu poate apărea din expunerea excesivă la lumina soarelui79, ci apare doar după ingerarea unor cantităţi mari de vitamina D sintetică. Cantitatea exactă de producere a toxicităţii ar depinde de doza şi durata expunerii, totuşi, dozele de 100.000 UI zilnic timp de 4 zile nu au dus la toxicitate.80 ţesut moale. Cele mai multe probleme rezultă din hipercalcemie, care provoacă de obicei slăbiciune musculară, anorexie, greaţă, vărsături şi depresie a SNC (care poate duce la comă şi moarte). În plus, depunerea sărurilor de calciu în rinichi (nefrocalcinoză) şi tubuli (nefrolitiază) poate duce la leziuni renale potenţial ireversibile. Semnele precoce sunt poliuria şi nicturia din cauza leziunii mecanismului de concentrare renală.

PRODUSE

Tabelul 28.7 este o listă a produselor disponibile în prezent, iar Figura 28.10 prezintă structurile acestora. Majoritatea suplimentelor de vitamine care conţin vitamina D individual sau în combinaţie cu alte vitamine sub formă de preparate multivitamine, conţin colecalciferol. Cu toate acestea, ergocalciferolul poate fi, de asemenea, utilizat. Acestea sunt disponibile în diferite preparate sub multe denumiri diferite, cum ar fi capsule orale, tablete, soluţii şi pulberi. Tabelul 28.7 prezintă, de asemenea, analogii vitaminei D utilizaţi în tratamentul osteodistrofiei renale care apare ca urmare a hiperparatiroidismului secundar la pacienţii care nu pot transforma calcidiolul în calcitriol activ. Acest lucru se observă cel mai adesea în insuficienţa renală severă, în special la pacienţii dializaţi. Fiecare dintre aceste produse are deja 1 «-hidroxi, astfel încât nevoia de bioactivare de către rinichi este ocolită. În cele din urmă, calcipotrienul este disponibil pentru tratamentul psoriazisului.

Vitamina E

De la începutul anilor 1920, se ştia că şobolanii hrăniţi numai cu lapte de vacă nu pot produce descendenţi. În 1922, Evans şi Bishop81 au descoperit un factor alimentar nerecunoscut, esenţial pentru reproducere. În 1924, Sure82 a numit principiul care ar putea remedia această deficienţă vitamina E. Când compusul cunoscut sub numele de vitamina E a fost izolat din uleiul de germeni de grâu în 1936 de către Evans şi colab.83, a fost numit „-tocoferol, din cuvintele greceşti tokos care înseamnă „naştere", phero care înseamnă „a suporta" şi „alcool". Structura84 şi sinteza85 «-tocoferolului au fost raportate în 1938. De atunci, din surse naturale au fost descoperiţi alţi câţiva compuşi strâns înrudiţi, iar această familie de produse naturale a luat denumirea generică de tocoferoli.

Tocoferolii sunt deosebit de abundenţi în germeni de grâu, germeni de orez, germeni de porumb, alţi germeni de seminţe, salată verde, soia şi ulei de seminţe de bumbac. Toate plantele verzi conţin nişte tocoferoli şi există dovezi că unele legume cu frunze verzi şi măceşe conţin mai mult decât germeni de grâu. Este probabil sintetizat de frunze şi translocat în seminţe. Toţi cei patru tocoferoli au fost găsiţi în uleiul din germeni de grâu; «-, [3- şi y-tocoferoli au fost găsiţi în uleiul din seminţe de bumbac. Uleiul de porumb conţine predominant y-tocoferol şi, astfel, furnizează o sursă convenabilă pentru izolarea acestui membru dificil al tocoferolilor. 3-Tocoferolul este 30% din amestecul de tocoferoli ai

uleiului de soia. Uleiul de palmier conţine aproximativ 30% tocoferoli şi 70% tocotrienoli. Cerealele precum ovăzul, secara şi orzul conţin cantităţi mici de tocotrienoli.

CHIMIE

Au fost izolaţi mai mulţi tocoferoli. Unele au catenă laterală saturată de 4',8',12'-trimetiltridecil; altele au nesaturare în lanţul lateral. S-a sugerat ca aceşti tocoli polinesaturaţi să fie numiţi tocotrienoli. Cel mai cunoscut tocoferol este a-tocoferolul, care are cea mai mare activitate biologică. Structura de bază, reprezentată în Figura 28.11, arată că tocoferolii sunt derivaţi de tocol metil-substituiţi: a-tocoferolul este 5,7,8-trimetiltocol; ^-tocoferolul este 5,8-dimetiltocol; compusul y este 7,8-dimetiltocol; iar 3-tocoferolul este 8-metiltocol. To-cotrienolii au substituenţi similari. Vitamina E este un descriptor generic pentru tocolul şi derivaţii de tocotrienol care au activitate biologică similară cu «-tocoferol.86 În prezent, opt dintre aceşti tocoli, patru tocoferoli şi patru tocotrienoli, sunt consideraţi familia vitaminei E. Aceşti tocoli posedă două componente structurale importante, inelul cromanol şi lanţul lateral, şi diferă prin modelele de metilare ale inelului cromanol («-, [3-, y- şi S-) şi prezenţa sau absenţa legăturilor duble în lanţul lateral (fără legătură dublă în tocoferoli, în timp ce trei legături duble în tocotrienoli). (+)-«-tocoferolul natural are configuraţia 2R,4'R,8'R. Tocotrienolul natural are o configuraţie 2R,3'E,7'E. Tocoferolii sunt produse naturale diterpenoide biosintetizate dintr-o combinaţie de patru unităţi izoprenoide; geranilgeranil pirofosfat este intermediarul cheie care duce la aceşti compuşi.

(+)-«-Tocoferolul este de aproximativ 1,36 ori mai eficient decât (±)-«-tocoferolul în biotestele de antisterilitate la şobolan. După cum sa menţionat anterior, (+)-«-tocoferol este forma naturală a «-tocoferolului cu configuraţie 2R,4R,8R. (±)-«-Tocoferolul este sintetic şi se numeşte all-rac-«-tocoferol. Configuraţia la C2 este critică şi Consiliul de Nutriţie al Academiei Naţionale de Ştiinţe, Institutul de Medicină a recunoscut în 2000 că formele 2R de «-tocoferol îndeplinesc cerinţele umane. ^-Tocoferolul este aproximativ jumătate mai activ decât «-tocoferolul, iar y- şi 3-tocoferolul sunt doar de 0,01 ori mai activi decât «-tocoferolul.

Esterii tocoferolului (de exemplu, acetat, propionat şi butirat) sunt mai activi decât compusul de bază datorită biodisponibilităţii mai bune.87 Acest lucru este valabil şi pentru esterul acidului fosforic al (±)-3-tocoferol atunci când este administrat.

a R1 = R2 = R3 = CH3 P R1 = R3 = CH3; R2 = H

Y R2 = R3 = CH3; R-| = H

8 R1 = R2 = H; R3 = CH3

Figura 28.11 • Tocoferoli şi tocotrienoli.

parenteral.88 Eterii tocoferolilor sunt inactivi, deoarece spre deosebire de esterii care sunt uşor hidrolizaţi la forma cromanolului antioxidant activ de către esteraze, eterii sunt relativ mai stabili metabolic şi, ca atare, nu posedă proprietăţi antioxidante.

Oxidarea tocoferolilor la chinone corespunzătoare conduce, de asemenea, la compuşi inactivi. Înlocuirea grupărilor metil de pe ciclul cromanol cu grupări etil scade activitatea. Introducerea unei duble legături în poziţia 3,4 a a-tocoferolului reduce activitatea acestuia cu aproximativ două treimi. Reducerea dimensiunii catenei laterale lungi de alchil sau introducerea de duble legături în acest lanţ lateral reduce semnificativ activitatea.

CINETICA

Sărurile biliare şi lipidele alimentare joacă un rol critic în absorbţia vitaminei E şi a esterilor acestora în celulele epiteliale intestinale prin micelizare. Lipazele pancreatice facilitează micelizarea vitaminei E ca o consecinţă a hidrolizei lipidelor non-vitamina E prin formarea de micelule mixte. Esterii vitaminei E (de exemplu, acetat de a-tocoferol), pe de altă parte, necesită hidroliza de către lipazele pancreatice înainte de micelizare şi absorbţie în enterocite. Absorbţia vitaminei E din micelule mixte este considerată a fi un proces de difuzie pasivă; cu toate acestea, a fost sugerat şi rolul unui receptor scavenger clasa B de tip I (SR-BI).

Traficul intracelular al vitaminei E poate implica încorporarea acesteia în chilomicroni. Atât a- şi y-tocoferolii sunt încorporaţi în mod egal în chilomicroni, care sunt apoi secretaţi în sistemul limfatic. O casetă de legare ATP, subfamilia A, membru 1 (ABCA1) transportă efluxul de vitamina E direcţionat pe proteine din celulele epiteliale în HDL, urmat de transport direct în vena portă, a fost, de asemenea, sugerată ca o cale alternativă importantă pentru absorbţia vitaminei E. Grăsimile alimentare cresc absorbţia mediată de chilomicroni, în timp ce o dietă săracă în grăsimi creşte absorbţia mediată de HDL a vitaminei E.89 Absenţa grăsimilor din dietă are ca rezultat o absorbţie redusă a vitaminei E.90 În ciuda unei diete cu conţinut scăzut de grăsimi, a fost raportată o biodisponibilitate ridicată atunci când vitamina E a fost adăugată cu emulgator la cerealele fortificate pentru micul dejun, ca un factor critic de absorbţie pentru micul dejun. 91 Nu au fost observate diferenţe aparente în absorbţia intestinală a diferitelor forme de vitamina E (de exemplu, a- şi y-tocoferoli sau RRR- şi SRR-a-tocoferoli).92 În general, 20% până la 80% din vitamina E este absorbită din lumenul intestinal în fluxul sanguin. Ficatul este un loc important de depozitare. y-tocoferolul este secretat în primul rând în bilă în timp ce a-tocoferolul intră în circulaţie, unde se găseşte în niveluri mult mai mari decât y-tocoferolul, chiar dacă acesta din urmă predomină în dietă. Această diferenţă este atribuită unei proteine de legare a citosolului hepatic, proteina de transfer de a-tocoferol (a-TTP) care este selectivă pentru a-tocoferol.

Tocoferolii din limfă sunt asociaţi cu chilomicroni şi VLDL. Tocoferolii circulanţi sunt transportaţi şi de a-TTP, care îi încorporează de preferinţă în lipoproteinele cu densitate scăzută (LDL) din sânge. Tocoferolii sunt legaţi uşor şi reversibil de majoritatea ţesuturilor, inclusiv de ţesutul adipos, iar vitamina este astfel stocată. Vitamina este concentrată în structurile membranelor, cum ar fi mitocondriile, reticulul endoplasmatic şi membranele nucleare şi plasmatice.

Deşi „metaboliţii Simon" (acidul tocoferonic şi y-lactona sa) au fost identificaţi pentru prima dată ca metaboliţi primari ai vitaminei E prin oxidarea probei in vitro, relevanţi biologic sunt produşii 2-carboxietil-6-hidroxicroman (CEHC) (Fig. 28.12). Astfel, a-, ^-, y- şi 8-CEHC sunt identificaţi ca metaboliţi ai tocoferolilor respectivi. Gruparea metil terminală este oxidată la un acid carboxilic şi scurtată prin mai multe etape de ^-oxidare pentru a produce CEHC. Metaboliţii CEHC suferă conjugări glucuronide şi sulfat, iar majoritatea metaboliţilor CEHC se găsesc în urină ca aceşti conjugaţi. Aceşti metaboliţi sunt, de asemenea, excretaţi în bilă, iar vitamina E poate suferi o anumită circulaţie enterohepatică.92

BIOCHIMIE

De zeci de ani, a existat un interes semnificativ în investigarea funcţiilor biochimice ale vitaminei E, dar este încă dificil de explicat multe dintre tulburările biochimice cauzate de deficitul de vitamina E la animale. Se pare că există un acord general că unul dintre principalele metabolice

Figura 28.12 • Metaboliţi de vitamina E.

Funcţiile vitaminei sunt prevenirea oxidării lipidelor, în special a acizilor graşi nesaturaţi. Prin acest efect antioxidant, «-tocoferolul joacă un rol important în protejarea membranelor celulare formate din lipide şi LDL. «-tocoferolul donează electronii radicalilor liberi pentru a-i neutraliza, protejând astfel lipidele celulare de deteriorarea oxidativă. În acest proces, «-tocoferolul îşi pierde capacitatea antioxidantă prin formarea «-tocochinonei (Fig. 28.13). Este în general acceptat că alţi antioxidanţi, cum ar fi vitamina C sau glutationul, pot restabili vitamina E din starea sa de oxidare a unui singur electron, radicalul tocoferol. Deşi mai multe rapoarte sugerează că, odată ce este complet oxidat la forma de tocochinonă, nu va fi regenerată înapoi la vitamina E, sunt disponibile şi rapoarte care arată că poate fi regenerată înapoi în prezenţa glutationului conform mecanismului prezentat în Figura 28.14.93,94.

Figura 28.14 • Interconversia «-tocoferolului şi a-tocochinonei.

Datorită nivelului de metilare, care sporeşte nucleofilitatea şi reactivitatea grupului 6-OH, izoformele «- atât ale tocoferolului, cât şi ale tocotrienolului sunt cei mai puternici antioxidanţi dintre toată familia vitaminei E. Deşi „-tocotrienolul este considerat a fi un

antioxidant mai puternic decât „-tocoferol" pentru mulţi factori (de exemplu, eficienţă de reciclare mai mare, distribuţie mai uniformă în stratul dublu al membranei microzomale şi interacţiune mai eficientă cu radicalii liberi lipidici), au fost demonstrate rezultate înşelătoare din cauza afinităţii ridicate a „-TTP pentru „-tocoferol. «- Tocoferolul este din punct de vedere biologic cea mai importantă izoformă datorită afinităţii sale mari pentru «-TTP, care are ca rezultat biodisponibilitate şi bioactivitate ridicate.95

Funcţiile biochimice ale familiei vitaminei E sunt diverse şi pot include alte acţiuni decât activităţile lor antioxidante bine documentate. «-Tocoferolul nu numai că inhibă puternic aderenţa trombocitelor şi a altor celule, dar inhibă şi proliferarea celulară, protein kinaza C, 5-lipooxigenaza şi fosfolipaza A2 şi activează proteina fosfataza 2A şi diacilglicerol kinaza, care nu au legătură cu activitatea sa antioxidantă. Aceste acţiuni reflectă interacţiunile specifice ale «-tocoferolului cu enzimele, proteinele structurale, lipidele şi factorii de transcripţie. y-Tocoferolul şi produsele metabolice CEHC ai vitaminei E prezintă multe alte funcţii, inclusiv funcţii antiinflamatorii, antineoplazice, natriuretice şi, de asemenea, funcţii cardioprotectoare.96

În ultimii 5 ani, interesul pentru acţiunea tocotrienolilor a crescut odată cu includerea unei cantităţi substanţiale de cercetare a vitaminei E îndreptate către cea a «-to-cotrienolului. Au fost descoperite numeroase funcţii biochimice unice ale «-to-cotrienolului care includ prevenirea neurodegenerării inductibile prin reglarea mediatorilor specifici ai morţii celulare, efecte hipocolesterolemice prin suprimarea activităţii 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HCG-CoA) reductazei şi protecţie împotriva accidentului vascular cerebral. De asemenea, sa raportat că tocotrienolii, dar nu tocoferolii, suprimă creşterea celulelor canceroase de sân.96

Bolile cauzate de deficitul de vitamina E la animale nu sunt bine corelate cu cele la om. Sterilitatea la şobolani şi distropiile musculare nutriţionale la alte animale inferioare, inclusiv maimuţe, iepuri, miei şi pui sunt bine documentate. Au fost observate tulburări neurologice reversibile la oameni şi anemie hemolitică la prematuri din cauza deficienţei de vitamina E.

Funcţia antioxidantă nu explică toate anomaliile biochimice cauzate de deficitul de vitamina E. Mai mult, vitamina E nu este singurul antioxidant in vivo. Două sisteme enzimatice, glutation reductază şi o-fenilendiamină peroxidaza, funcţionează de asemenea în această capacitate.97 S-a postulat că vitamina E are un rol în reglarea sintezei proteinelor. Au fost investigate şi alte acţiuni ale acestei vitamine, de exemplu, efectele asupra creatinkinazei musculare şi xantinoxidazei hepatice. Deficitul de vitamina E duce la o creştere a cifrei de afaceri a creatinkinazei. Animalele cu deficit de vitamina E prezintă, de asemenea, o activitate crescută a xantinoxidazei hepatice, care se datorează sintezei de novo crescute.97

Deşi a fost dificil să se stabilească corelaţii clinice ale deficienţei de vitamina E la om, Bieri şi Farrell97 au rezumat câteva generalizări şi concluzii utile. Aceşti lucrători au remarcat că sugarul, în special copilul prematur, este susceptibil la deficienţa de tocoferol din cauza transferului ineficient al vitaminei de la placentă la făt şi că creşterea la sugari necesită o

disponibilitate mai mare a vitaminei. La adulţi, depozitele de stocare de tocoferol asigură o disponibilitate adecvată care nu este uşor epuizată, dar sindroamele de malabsorbţie intestinală, atunci când sunt persistente, pot duce la epuizarea depozitelor de stocare. Copiii cu fibroză chistică suferă de deficit sever de vitamina E cauzat de malabsorbţie. Sprue tropicală, boala celiacă, rezecţiile gastrointestinale, ciroza hepatică, obstrucţia biliară şi ingestia excesivă de ulei mineral pot provoca, de asemenea, malabsorbţie pe termen lung.

UTILIZĂRI TERAPEUTICE

Vitamina E este utilizată în tratamentul deficienţei cunoscute sau suspectate de vitamina E. Utilizarea vitaminei E pentru a preveni sau trata o mare varietate de boli a fost examinată destul de amplu şi, în unele cazuri, s-a dovedit a fi benefică, deşi efectul este adesea minim. Vitamina E poate ajuta în boala Alzheimer, dismenoree, ficatul gras nealcoolic şi diskinezii tardive, pentru a numi câteva. Cu toate acestea, în cele mai multe cazuri, şi mai ales pentru bolile comune, adesea nu există un beneficiu dovedit sau studiile sunt contradictorii.

Vitamina E a fost studiată pe larg pentru prevenirea bolilor cardiovasculare, dar dovezile împotriva oricărui beneficiu continuă să se acumuleze.44,98 Într-adevăr, unele studii arată că suplimentarea cu vitamina E poate creşte de fapt riscul de accident vascular cerebral98 sau mortalitatea tuturor cauzelor.55 De asemenea, sa sugerat că megadozele de tocoferol să fie utilizate în tratamentul bolilor vasculare periferice. Deşi unele studii susţin această propunere, experţii în domeniu afirmă că sunt necesare studii clinice suplimentare pentru a face o recomandare definitivă. Cu toate acestea, continuă să fie popular şi controversat să se ia în considerare efectele benefice, iar investigaţiile terapiei cu megavitaminei E pentru bolile cardiovasculare continuă să apară în literatură.97

Eşecul de a demonstra efectele protectoare împotriva bolilor de inimă de către suplimentele de vitamina E se poate datora faptului că acestea conţin numai a-tocoferol. Pentru a elimina eficient

deteriorarea peroxidului în aceste celule de către peroxinitriţi electrofile sau alţi mutageni, este necesar şi y-tocoferolul care, pe lângă formarea ortochinonei, acţionează in vivo ca o capcană pentru aceşti mutageni electrofili solubili în membrană formând aducti stabili prin C5 nucleofil, care este blocat în a-tocoferol. (13). S-a sugerat că, deoarece suplimentarea cu a-tocoferol suprimă nivelurile de y-tocoferol, o combinaţie a celor doi tocoferoli în raporturile găsite în dietă poate fi mai utilă decât a-tocoferol, singur.99

Proprietatea antioxidantă bine documentată a tocoferolilor a condus la examinarea lor pentru activitatea anticanceroasă fără nici un succes consistent;43,100, deşi unele studii au arătat o reducere a cancerului de prostată la fumători.44 Este interesant că eterii (RO-), esterii (RCOO-) şi amidele (RCONH-) la C6 ai inelului de ester-protocinat-propocinat-crom-propocinat este suc- Fig. 28.15) s-au dovedit a fi agenţi antineoplazici puternici. Potenţa

antineoplazică a analogilor de tocoferol nu este legată de proprietatea lor antioxidantă, care a fost dovedită prin sintetizarea unei serii de analogi „redox-silenţi" şi testarea acestora împotriva diferitelor linii celulare neoplazice. Studiile detaliate de biologie moleculară au arătat că aceştia sunt în principal mitocani (medicamente împotriva cancerului ţintite mitocondrial) care destabilizează selectiv mitocondriile din celulele maligne şi suprimă cancerul în modelele preclinice. Deşi sunt pe deplin recunoscuţi ca agenţi anticancerigen puternici, studii clinice detaliate pentru aplicarea lor terapeutică nu au fost încă finalizate.101

HIPERVITAMINOZA

Vitamina E utilizată în doze mari, până la 3200 mg/zi, are un record dovedit de siguranţă.47 Diverse rapoarte, multe rapoarte de caz unic sau studii necontrolate au sugerat efecte adverse, cum ar fi interferenţa cu coagularea, slăbiciune, scăderea nivelului de hormoni tiroidieni şi tulburări gastro-intestinale. Importanţa acestora este necunoscută. Singurele efecte adverse notabile au apărut la copiii prematuri cărora li sa administrat doze mari din această vitamină. Au fost observate hepatotoxicităţi la copiii prematuri cu greutatea la naştere mai mică de 1500 g, cărora li s-a administrat vitamina E intravenos, iar incidenţa enterocolitei necrozante şi a sepsisului a crescut în condiţii similare după administrarea orală sau intravenoasă (IV).

PRODUSE

Vitamina E este disponibilă din numeroase surse sub formă de capsule orale, lichide şi tablete sub diferite denumiri. Vitamina E este, de asemenea, disponibilă ca componentă a numeroaselor preparate multivitamine. Formele de vitamina E utilizate în aceste produse sunt prezentate în Tabelul 28.8. Activitatea vitaminei E este exprimată în prezent în termeni de echivalenţi (+)-a-tocoferol pe baza unităţilor şi masei fostelor USP. O fostă unitate USP este egală cu o fostă UI.

TABELUL 28.8 Potenţele relative ale diferitelor forme comerciale de vitamina E

Formă de	**potenţă a vitaminei E**

Vitamina K

Cercetarea dietei fără lipide realizate de Henrik Dam102, care a început în 1929 şi a culminat în 1935103, a dus la descoperirea unui factor antihemoragic pe care Dam l-a numit vitamina K (din cuvântul german Koagulation). Împreună cu munca lui Edward A. Doisy, structura vitaminei K a fost determinată în 1939104 şi sinteza realizată în 1965.105 Pentru munca lor, Dam şi Doisy au împărţit Premiul Nobel pentru Medicină în 1943. Iniţial, termenul de vitamina K a fost aplicat vitaminei izolate din lucernă, iar un principiu similar din făina de peşte putrificat a fost numit vitamina K2. Vitamina K originală a fost denumită apoi vitamina K1. În 1960, IUPAC a recomandat termenii filochinonă pentru vitamina K1 cu

abrevierea oficială „K” şi farnochinonă pentru vitamina K2 izolată iniţial.106 Mai mulţi compuşi înrudiţi chimic cu vitamina K2, care diferă doar prin numărul de unităţi prenil (izoprenoide) cu 5 atomi de carbon ataşaţi, au fost descoperiţi, ulterior, termenul PAC197, care a fost ataşat, menaquinonele (MK) pentru a se referi la acest grup de substanţe.107 Menachinonele diferă prin numărul de unităţi prenil ataşate şi compuşii specifici sunt denumiţi menaquinone-n (MK-n) unde n reprezintă numărul de lanţuri laterale prenil. Vitamina K2 originală este acum cunoscută ca MK-6. Pentru această discuţie, termenul de vitamina K va fi folosit pentru a desemna atât filochinona, cât şi menachinona, atunci când este cazul. De asemenea, de remarcat, denumirea generică USP pentru filochinona din preparatele farmaceutice este fitonadionă, iar acesta este termenul preferat în rândul medicilor. Pe parcursul acestui text, aceşti doi termeni vor fi folosiţi în contextul lor cel mai bun.

Vitamina K naturală se găseşte în două forme, în funcţie de faptul că sursa sunt plante sau bacterii. Plantele produc filochinonă, în timp ce bacteriile produc menachinone. Sursele alimentare din plante includ legumele cu frunze verzi; cum ar fi verdeaţă, spanacul şi verdeaţa de salată; uleiuri de soia şi canola; si margarina. Broccoli, varza de Bruxelles, varza si uleiul de masline contin si ele cantitati apreciabile. Sursa bacteriană majoră este flora intestinală, în special organismele Gram-pozitive; cu toate acestea, contribuţia lor la aportul general de vitamina K este necunoscută.

CHIMIE

Din punct de vedere chimic, toate vitamina K sunt derivaţi de 2-metil 1,4-nafto-chinonă care conţin lanţuri laterale alifatice variabile la C3. Filochinona (Fig. 28.16) conţine invariabil o catenă laterală fitil. Menachinonele (Fig. 28.17) sunt o serie de compuşi care au un lanţ lateral mai lung cu mai multă nesaturaţie. Acest lanţ lateral poate fi compus din 1 până la 13 unităţi prenil (izoprenil).

Mulţi alţi compuşi strâns înrudiţi au activitate de vitamina K. De remarcat istoric sunt menadiona solubilă în apă (2-metil-1,4-naftochinonă; vitamina K3), care nu mai este comercializată din cauza toxicităţii, şi menadiolul (2-metilnaftalen-1,4-diol; vitamina K4). Menadiona conţine inelul naftochinonic fără nici un prenil ataşat şi poate fi considerată MK-0 (vezi Fig. 28.17). Menadiolul este menadionă cu cele două grupări ceto reduse la hidroxili. Ambii compuşi sunt bioactivaţi la forma activă prin alchilare. Filochinona apare în mod natural ca un izomer trans şi are o configuraţie R,R,E. Forma sintetică disponibilă comercial este un amestec de cis- şi tranzizomeri, cu cel mult 20% cis.

CINETICA

Filochinona este absorbită în intestinul proximal108 prin aceeaşi cale folosită pentru lipidele dietetice, necesitând săruri biliare, grăsimi alimentare şi suc pancreatic. Gradul de absorbţie depinde de sursa alimentară. Preparatele farmaceutice de filochinonă purificată pot avea biodisponibilitati de până la 80%, în timp ce biodisponibilitatea din surse vegetale, deşi bogată în filochinonă, poate fi mai mică de 10%.109 Se crede că aceasta se datorează

ineficienţei extragerii vitaminei K din celulele plantei în timpul procesului digestiv. Cu toate acestea, aceste surse de plante sunt probabil cea mai importantă sursă naturală de vitamina K din dietă. O sursă suplimentară de vitamina K sunt menachinonele, care sunt sintetizate de flora intestinală. Acestea sunt probabil absorbite din ileon similar cu filochinona. Contribuţia la

aportul alimentar general este nerezolvat110, dar acestea ajută la explicarea nivelului ridicat de activitate a vitaminei K în fecale.

În urma absorbţiei de către enterocite şi similar cu alte grăsimi alimentare, filochinona şi menachinona se găsesc în chilomicronii nou formaţi, care sunt eliberaţi în limfă şi sânge. Forma principală a activităţii circulante a vitaminei K este filochinona. Conversia chilomicronilor în resturi de chilomicroni şi asocierea lor ulterioară cu apolipoproteina E are ca rezultat absorbţia mediată de receptor de către celule prin pinocitoză. Din punct de vedere istoric, asimilarea filochinonei de către celulele hepatice a fost considerată a fi procesul predominant; cu toate acestea, acum este recunoscut că captarea de către celulele precursoare ale osteoblastelor are loc şi explică livrarea finală către osteoblaste în interiorul ţesutului osos.111 Aproximativ 90% din vitamina K găsită în ficat este sub formă de menachinone, iar restul este filochinonă. Principalii metaboliţi urinari sunt conjugaţii glucuronid ai acizilor carboxilici derivaţi din scurtarea lanţului lateral.

BIOCHIMIE

Mecanismul acceptat pentru vitamina K este de a funcţiona ca un cofactor în sinteza post-translaţională a acidului y-carboxiglutamic (Gla) din reziduurile de acid glutamic (Glu).112 Descoperirea lui Gla în 1974113,114 a clarificat mecanismul vitaminei K şi a condus la identificarea unor proteine suplimentare dependente de vitamina K. Toate proteinele dependente de vitamina K conţin propeptide care posedă reziduuri Glu. Vitamina K participă la carboxilarea mai multor resturi Glu specifice pentru a forma resturi Gla, care funcţionează ca situsuri de legare a Ca+2- pe proteinele dependente de vitamina K (vezi Fig. 28.18). Mai mult, reziduurile Gla se găsesc în esenţă în aceeaşi regiune, în apropierea terminalului amino, iar această regiune se numeşte domeniul Gla.115 Din cele 14 proteine dependente de vitamina K cunoscute, patru funcţionează ca procoagulante, trei funcţionează ca anticoagulante, două sunt implicate în homeostazia osoasă şi a matricei extracelulare, una în proliferarea celulară şi patru care reprezintă funcţia transmembranară nu au fost identificate proteine. Toate aceste proteine au o omologie structurală considerabilă. Toate conţin 10 până la 12 reziduuri Gla, care sunt importante pentru activitatea lor corespunzătoare.116 De exemplu, protrombina are 10 reziduuri Gla; pierderea a doar două reziduuri scade activitatea sa de coagulare cu 80%.

Această sinteză a reziduurilor Gla din reziduurile Glu necesită vitamina K redusă (o hidrochinonă, KH2), dioxid de carbon şi oxigen molecular. Deşi reacţia nu necesită ATP, ea

foloseşte energia din oxidarea KH2 pentru a executa carboxilarea acidului glutamic.117 Enzima, y-glutamil carboxilaza (GGCX; EC 6.4.-.-), trebuie

Capitolul 28 # Vitaminele 933 creează un carbanion prin extragerea unui proton din glutamatul y-carbon. Aceasta necesită o bază cu un pKa de 26 până la 28. Anionul hidrochinonei, totuşi, are un pKa de numai aproximativ 9.

Un mecanism propus (Fig. 28.19) pentru această carboxilare creează o astfel de bază din vitamina K.118,119 Vitamina K este redusă la forma sa de hidrochinonă (vitamina KH2). Oxigenul molecular este încorporat în forma acidă conjugată a vitaminei KH2 pentru a forma un anion peroxi, care ulterior formează un intermediar dioxetan. Legătura peroxi este scindată de anionul enolat adiacent pentru a produce un intermediar suficient de bazic pentru a deprotona carbonul a. Extracţia protonului permite carboxilaza să carboxileze reziduul Glu. Intermediarul de vitamina K este transformat în oxid de vitamina K, care trebuie redus înapoi la vitamina K. Oxidul de vitamina K este reciclat înapoi în vitamina K prin vitamina K-epoxid reductază (VKOR; EC 1.1.4.1) şi NAD(P)H dehidrogenază (chinonă) (EC 1.6.5.2), cunoscută şi sub denumirea de vitamina K reductază. Ambele enzime sunt dependente de ditiol şi sunt inhibate de anticoagulantele 4-hidroxicumarinice, cum ar fi warfarina.

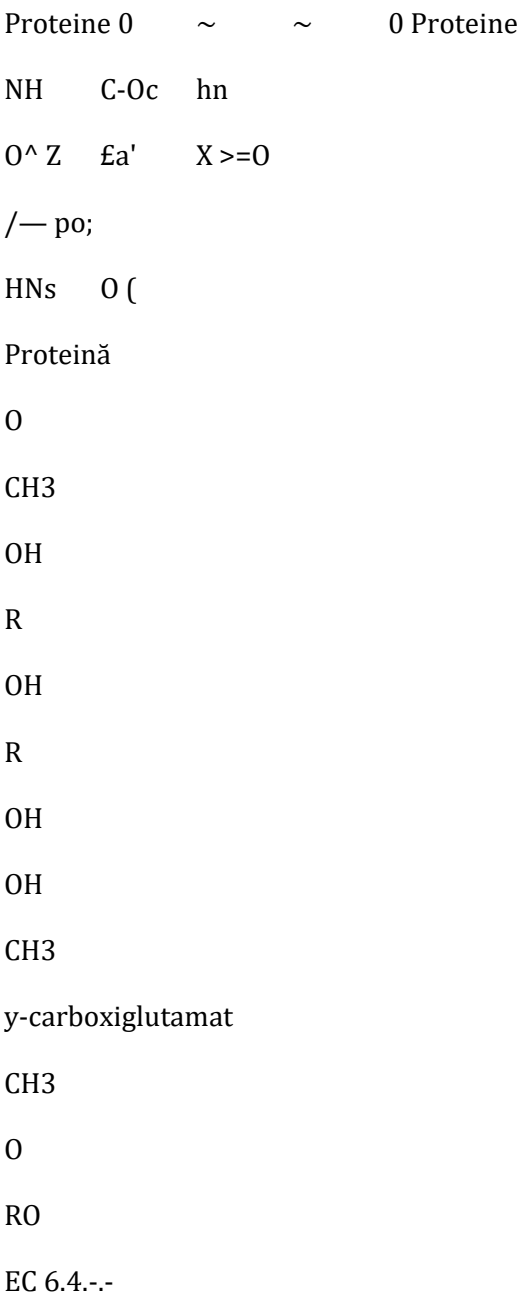
Din punct de vedere istoric, cea mai cunoscută funcţie a vitaminei K este în formarea a patru dintre factorii de procoagulare, în special factorii VII, IX, X şi protrombină. Reziduurile Gla funcţionează ca punţi ionice de Ca2+ care leagă proteina de coagulare a sângelui de fosfolipidele de pe celulele endoteliale şi trombocite. Legarea de suprafeţele membranei este critică în activarea acestor proteine.120 Protrombina şi factorii VII, IX şi X participă la cascada de reacţii care conduc la formarea cheagurilor de fibrină.

Vitamina K la mamifere menţine, de asemenea, niveluri adecvate ale proteinelor dependente de vitamina K C (PROC), S (PROS1) şi Z (PROZ), care au activitate anticoagulantă. PROC îşi exercită efectul anticoagulant prin inactivarea factorilor activaţi Va şi VIIIa.121 PROC este activat mai întâi de protrombină. Această activare necesită un receptor de suprafaţă celulară, trombomodulină (THBD), precum şi Ca2+ şi PROS1. PROC creşte, de asemenea, fibrinoliza prin inactivarea inhibitorului major al activatorului de plasminogen tisular.122 PROS1 se găseşte în plasmă şi se leagă de a completa proteina de legare a componentei 4, alfa (C4BPA) şi funcţionează ca un cofactor în inactivarea PROC a factorului activat Va. PROS1 acţionează, de asemenea, ca un cofactor al bipeptidazei de reglare descendentă a factorului serpinază123 X PROZ. inhibitor, clada A (alfa-1 antiproteinază, antitripsină), membru 10 (SERPINA10) şi reglează în jos coagularea prin inhibarea factorului activat Xa.124

Există două proteine dependente de vitamina K implicate în structura osoasă, proteina Gla osoasă (BGLAP, osteocalcină) şi proteina Gla matriceală (MGP). BGLAP este prezent în cele

mai mari cantități în os, dentină și alte țesuturi mineralizate și conține trei reziduuri Gla. MGP se găsește în oase

Figura 28.18 • Legarea calciului la reziduurile Gla de pe proteinele dependente de vitamina K.



(reacţii catalizate GGCX)

R EC 1.6.5.2

epoxid de vitamina K

vitamina KH2 vitamina K

EC 1.6.5.2 NAD(P)H dehidrogenază (chinonă)

EC 1.1.4.1 Vitamina-K-epoxid reductază (VKOR)

EC 6.4.-.- y-glutamil carboxilază (GGCX)

Figura 28.19 • Ciclul vitaminei K care arată rolul său în y-carboxilarea glutamatului de către GGCX. (R, lanț lateral fitil.)

şi cartilaj, dar este probabil larg distribuit în organism şi conţine cinci reziduuri Gla.125 Ambele sunt importante în reglarea mineralizării osoase, împreună cu vitamina D, calciu şi alți hormoni. Mai exact, vitamina D creşte sinteza propeptidei BGLAP, în timp ce vitamina K este necesară pentru activarea acesteia prin formarea de reziduuri Gla. Deficienţa vitaminei K sau utilizarea de antagonişti ai vitaminei K, cum ar fi warfarina, poate duce la pierderi de

minerale şi malformaţii osoase. Deşi menţinerea unui aport adecvat de vitamina K este importantă pentru întreţinerea oaselor, dozele mari de vitamina K pot să nu conducă la remineralizare. Este important de remarcat faptul că întreţinerea corectă a structurii osoase are mai multe faţete, cu cel puţin două vitamine cheie, K şi D, implicate şi mai mulţi alţi factori. Studiile asupra vitaminelor individuale şi asupra rolului lor în sănătatea oaselor pot induce în eroare, deoarece creşterea aportului unei singure vitamine poate să nu fie suficientă pentru a compensa deficienţele altor biomolecule implicate în homeostazia globală a oaselor. Promovarea formării osoase de către vitamina K2 nu este mediată numai prin acţiunea sa asupra proteinelor Gla; cu toate acestea, poate, de asemenea, să stimuleze direct producţia de acid ribonucleic mesager (ARNm) a markerilor de ARNm de osteoblast şi să regleze transcripţia genelor specifice osului.126

O altă proteină Gla dependentă de vitamina K, 6 specifică pentru stoparea creşterii (GAS6), a fost cea mai recent descoperită, care conţine 10 până la 11 reziduuri Gla.127 GAS6 este o proteină găsită iniţial că creşte de aproximativ 30 de ori în timpul fazei G0 a ciclului celular, sugerând un rol în proliferarea celulară. De atunci au fost elucidate mai multe roluri biologice legate de această funcţie, inclusiv efectele asupra apoptozei, funcţiei imune, inflamaţiei şi diferenţierii celulare, printre altele.128 Un interes deosebit este posibilul rol în nefropatia diabetică.129 Sunt în curs de desfăşurare studii pentru a defini funcţia acestei proteine, cu un interes deosebit în posibilul rol în cancer. Dovezile timpurii indică o posibilitate a menachinonelor în scăderea apariţiei carcinomului hepatocelular.130 Analogul menachinonic, menatetrenona, s-a dovedit, de asemenea, că reduce rata de recurenţă a carcinomului hepatocelular.131 Această lucrare poate duce în cele din urmă la înţelegerea oricărei valori pe care vitamina K o poate avea în prevenirea sau tratamentul altor tipuri de cancer.

Cele mai recente proteine care conţin Gla cu funcţii necunoscute au o distribuţie tisulară largă şi sunt bogate în reziduuri de prolină; astfel au fost denumite Gla 1 bogat în prolină (PRRG1) şi Gla 2 bogat în prolină (PRRG2)132 şi proteinele Gla transmembranare 3 şi 4 (TGP3 şi TGP4).133

Deficitul de vitamina K are ca rezultat, de obicei, un timp de coagulare crescut şi tulburări hemoragice. Acest lucru se poate manifesta prin vânătăi uşoare, sângerare continuă din răni prin puncţie, hemoragii ale mucoasei, cum ar fi sângerări ale tractului gastrointestinal sau urinar şi hemoragii intracraniene la sugari. Deficitul alimentar de vitamina K este rară; majoritatea cazurilor sunt cauzate de scăderea absorbţiei (de exemplu, polipoză intestinală, colită ulceroasă cronică, fistulă intestinală, obstrucţie intestinală şi sprue), boli hepatice (de exemplu, atrofie, ciroză sau hepatită cronică) sau boli biliare (de exemplu, icter obstructiv, fistule biliare, insuficiente sau anormale). Deficitul de vitamina K poate duce, de asemenea, la scăderea mineralizării osoase.

UTILIZĂRI TERAPEUTICE

Phytonadione este indicat în tratamentul deficienţei cunoscute sau suspectate de vitamina K care poate rezulta din deficienţă alimentară, malabsorbţie, boli hepatice sau biliare.

Fitonadiona este, de asemenea, utilizată în tratamentul profilactic al sângerării prin deficit de vitamina K (VKDB) la nou-născut, cunoscută anterior ca boala hemoragică a nou-născutului. La sugarul obişnuit, valorile la naştere ale conţinutului de protrombină sunt adecvate, dar în primele zile de viaţă, acestea par să scadă rapid, chiar periculos de scăzute, şi apoi se recuperează lent spontan. Această perioadă de tranziţie a fost şi este critică din cauza numeroaselor situsuri de manifestări hemoragice, traumatice sau spontane, care se pot dovedi grave, dacă nu fatale. Mai multe studii controversate au legat administrarea IM de fitonadionă la nou-născuţii cu un risc crescut de apariţie a cancerului infantil. Cu toate acestea, poziţia actuală a Academiei Americane de Pediatrie (AAP) este că aceste studii au fost viciate, iar studiile ulterioare la scară largă nu au arătat nicio asociere. Prin urmare, declaraţia de politică din 2003 a AAP a recomandat 0,5 mg până la 1 mg de vitamina K1 (fitonadionă) intramuscular la naştere ca măsură profilactică.134 Acest lucru a fost reafirmat în 2006.135

Fitonadiona sau alte produse cu vitamina K nu trebuie administrate la pacienţii care primesc anticoagulante cumarinice, cum ar fi warfarina, în timpul terapiei de rutină, deoarece acestea le pot antagoniza efectele. Cu toate acestea, fitonadiona este indicată în tratamentul supradozelor de inhibitori de vitamina K-epoxid reductază, cum ar fi warfarina, sau alte medicamente care pot interfera cu utilizarea vitaminei K în procesul de coagulare. De remarcat este cerinţa în această singură utilizare pentru o formă activă de vitamina K. Mai exact, singurul produs comercializat este fitonadiona. Formele inactive, cum ar fi menadiolul, nu sunt bioactivate cu suficientă rapiditate pentru a fi utilizate ca antidoturi în această situaţie. În cele din urmă, vitamina K poate avea, de asemenea, o anumită utilitate în prevenirea pierderii osoase, aşa cum se observă în osteoporoză.125

HIPERVITAMINOZA

Phytonadione este considerată relativ netoxică chiar şi la doze mari. Au fost raportate cazuri rare de anemie hemolitică, iar producătorul a raportat reacţii anafilactice în urma utilizării produsului injectabil. Menadiolul este, de asemenea, considerat relativ netoxic. Menadiona, în schimb, poate produce anemie hemolitică, hiperbilirubinemie şi kernicterus la nou-născuţi, în special la prematuri. În plus, menadiona poate provoca anemie hemolitică la pacienţii cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază.45 Din aceste motive, nu mai este comercializată în Statele Unite.

PRODUSE

Phytonadione este disponibil sub formă de tablete şi capsule orale din numeroase surse sub diferite denumiri. Un produs popular pe bază de reţetă pentru tablete orale este Mephyton. Phytonadione este, de asemenea, disponibil ca un injectabil pentru utilizare IM. De asemenea, este disponibil în numeroase preparate multivitamine sub diferite denumiri. Menadiolul este, de asemenea, disponibil pe unele pieţe.

0 VITAMINE SOLUBILE IN APA

Deşi vitaminele solubile în apă sunt diverse din punct de vedere structural, ele sunt incluse într-o clasă generală pentru a le distinge de vitaminele liposolubile. Această clasă include vitaminele din complexul B şi acidul ascorbic (vitamina C). Termenul de complex B se referă la combinaţii care includ toate cele opt vitamine B: tiamină (B1), riboflavină (B2), niacină (B3), acid pantotenic (B5), piridoxină (B6), biotină (B7), acid folic (B9) şi cianocobalamină (B12). Deficienţele dietetice ale oricăreia dintre vitaminele B sunt complicate în mod obişnuit de deficienţele altor membri ai grupului, astfel încât tratamentul cu preparate din complexul B este de obicei indicat.

Vitamina

Tiamina, numele preferat pentru vitamina B1, deţine un loc proeminent în istoria descoperirii vitaminelor, deoarece beriberi, boala rezultată din aportul insuficient de tiamină, a fost una dintre cele mai timpurii boli care au fost recunoscute. Relaţia sa cu polinevrita la păsări a fost remarcată în lucrările timpurii ale lui Funk3, iar munca sa cu porumbei a dus la descoperirea că o substanţă solubilă în apă din lustruirea orezului este curativă. Denumirea timpurie a B solubil în apă a fost înlocuită cu vitamina B de către Drummond11 când a sugerat utilizarea vitaminei în loc de vitamine. Complicarea studiilor timpurii pe animale a fost inconsecvenţa în sindroamele de deficienţă observate de diverşii anchetatori. Lucrările timpurii asupra vitaminei B folosind extracte brute au arătat că această vitamină avea şi proprietăţi de stimulare a creşterii la şobolanii hrăniţi cu diete cu deficit de vitamina B. În plus, dietele cu deficit de vitamina B ar putea duce şi la dermatită, care la acea vreme părea asemănătoare cu pelagra umană. De multe ori, sursa folosită pentru vitamina B şi modelul animal studiat au determinat rezultatele experimentale observate.

Vitamina B antineuritică solubilă în apă care a vindecat polinevrita la păsări şi vitamina B solubilă în apă care promovează creşterea au fost propuse ca două vitamine diferite de Emmett şi Luros136 în 1920. Acest lucru a fost confirmat mai târziu de alţi cercetători.137 În 1927, British Accessory Food Factors Committee a recomandat vitamina B1 şi vitamina B2 antisolubilă pentru apă. stimulator de creştere, numit şi antipellegra, B solubil în apă. Societatea Americană de Chimie Biologice a recomandat denumirea de vitamina B pentru factorul antineuritic şi vitamina G pentru factorul de stimulare a creşterii. În cele din urmă, sistemul britanic a devenit standardul. În 1960, Comisia IUPAC pentru Nomenclatura Chimiei Biologice106 a adoptat denumirea de tiamină. În 1966, IUPAC138 a propus numele de tiamină, iar în 2004, a revenit din nou la tiamină, deşi tiamina este încă în uz comun. Tiamina a mai fost denumită aneurină.12 Izolarea tiaminei a fost evazivă; totuşi, a fost în cele din urmă izolat şi cristalizat din lustruirea orezului de către Jansen şi Donath139 în 1926. Structura şi sinteza au fost publicate 10 ani mai târziu, în 1936140.

Una dintre cele mai bogate surse naturale de tiamină este carnea de porc. Cerealele integrale şi produsele din cereale integrale, cum ar fi drojdia, fasolea şi mazărea, sunt, de asemenea, surse excelente. Carnea de vită şi pui, precum şi ceva peşte sunt, de asemenea, surse bune. În ţările dezvoltate, inclusiv în Statele Unite, produsele fortificate, în special cerealele gata de consumat, reprezintă o sursă alimentară semnificativă de tiamină.

CHIMIE

Structurile chimice ale tiaminei şi ale formei sale de coenzimă, tiamină difosfat (ThDP), sunt prezentate în Figura 28.20. ThDP este compus dintr-un lanţ lateral terminat cu difosfat, un inel de tiazoliu cu cinci membri şi un inel aminopirimidinic cu şase atomi. Clorhidrat de tiamină (Fig. 28.21),

Inelul aminopirimidinic

inel

Tiamina

Tiamină difosfat

Figura 28.20 • Tiamina si tiamina difosfat.

o formă comună disponibilă pentru suplimentarea vitaminelor, este stabilă în acid, dar instabilă în soluţii apoase cu un pH peste 5. În aceste condiţii, suferă descompunerea inelului de tiazoliu formând un produs inactiv (Fig. 28.22). Expunerea tiaminei la aer sau la agenţi oxidanţi cum ar fi peroxidul de hidrogen, permanganatul sau fericianura de potasiu alcalină o oxidează uşor la tiocrom (Fig. 28.23). Tiocromul prezintă o fluorescenţă albastră viu; prin urmare, această reacţie este baza pentru testul fluorometric cantitativ al tiaminei în USP.

CINETICA

ThDP, fie din dietă, fie din producţia de către microflora intestinală a colonului, este hidrolizată în lumenul intestinal pentru a elibera tiamina. Mişcarea tiaminei în şi prin celule se face în primul rând prin purtători de transport, deoarece are un azot cuaternar, care limitează difuzia. Tiamina este transportată în enterocite intestinale prin intermediul transportoarelor de tiamină umane, (hTHTR)-1 şi hTHTR-2.141 Aceşti transportori sunt acum cunoscuţi ca familia de purtători de solute 19, membru 2 (SLC19A2) şi respectiv membru 3 (SLC19A3), şi sunt legaţi de purtătorul foliat redus (RFC)19 (RFC)19. Acest proces mediat de purtători este saturabil la concentraţii micromolare relativ scăzute, iar concentraţiile mai mari pot fi absorbite prin difuzie pasivă.142 Odată în interiorul celulei, o parte din tiamină este fosforilată pentru a forma ThDP, iar restul este transportată prin membrana bazolaterală în sânge unde se distribuie liber în alte ţesuturi. Fosforilarea acestui

Figura 28.21 • Clorhidrat de tiamină.

se crede că amina din celulă este forţa motrice din spatele mecanismului de transport. Ţesuturile care necesită tiamină folosesc SLC19A2 şi SLC19A3 pentru a transporta tiamina în celulă unde este apoi fosforilată. Aceşti transportatori explică, de asemenea, intrarea tiaminei în SNC. Excesul de tiamină este excretat cu uşurinţă prin rinichi.

BIOCHIMIE

Tiamina este convertită în ThDP activ prin transfer direct de pirofosfat din ATP utilizând tiamin difosfokinaza (EC 2.7.6.2), care este reglată printr-un riboswitch; o tranziție conformațională în transcrierile de ARN care codifică enzima sintetică care este indusă de legarea ThDP în sine.143 ThDP îndeplineşte funcţii metabolice importante asistând la realizarea sau ruperea legăturilor dintre carbon şi sulf, oxigen, hidrogen, azot şi carbon. Astfel, joacă rolul central în mai multe căi intermediare anabolice şi catabolice importante (vezi Tabelul 28.9), cum ar fi glicoliza, ciclul acidului citric şi metabolismul aminoacizilor. În general, toate aceste enzime sunt clasificate ca enzime de tip decarboxilază sau transferază pe baza mecanismului lor de acţiune; toate au anumite asemănări mecanice, aşa cum se arată în Figura 28.24.143

Întregul ciclu catalitic poate fi împărţit în trei etape: activare, prima jumătate de reacţie şi a doua jumătate de reacţie. Carbonul C2 al ThDP este mai întâi activat prin deprotonare formând o ilidă nucleofilă. ThDP se tautomerizează mai întâi într-o formă imino neobişnuită, iar atomul de azot al iminei extrage apoi protonul. În general, conformaţia ThDP este menţinută de enzime astfel încât să favorizeze activarea prin poziţionarea N4' a grupării aminopirimidinice în imediata apropiere a C2 a inelului de tiazoliu. Prima jumătate de reacţie implică atacul nucleofil asupra unui substrat carbonil care scindează substratul (de exemplu, piruvat pentru decarboxilază şi un zahăr cetoză pentru transketolază) pentru a elibera primul produs - CO2 pentru decarboxilaze şi o aldoză cu doi atomi de carbon mai puţini pentru transketolază - lăsând în urmă un complex de enamină. Acest lucru este comun tuturor tipurilor de reacţii enzimatice dependente de ThDP. A doua jumătate de reacţie este specializată pentru fiecare categorie de enzimă dependentă de ThDP, care implică atacul nucleofil al intermediarului de enamină pe al doilea substrat de intrare pentru a elibera produsul final. În cazul piruvatului sau decarboxilazelor paraloge, acest al doilea substrat este un proton care produce o aldehidă şi eliberează ThDP, în timp ce în cazul transketolazei, acest al doilea substrat este un zahăr aldoză care produce un zahăr cetoză cu încă doi atomi de carbon şi eliberează ThDP.143

Figura 28.22 • Descompunerea alcalină a tiaminei.

H3C

C|O CH3

h2c

CH3

Figura 28.23 • Oxidarea tiaminei la

Alcalin

K3Fe(CN)6

Figura 28.24 • Ciclul catalitic al tiaminei difosfat.

T ransferaze

Toate enzimele dependente de ThDP au nevoie de un donor de protoni pentru a iniţia prima jumătate de reacţie şi de un acceptor de protoni pentru a finaliza a doua jumătate de reacţie. În cele mai multe cazuri, aminopirimidina N4' împreună cu un glutamat invariant este donor-acceptor de protoni în prima jumătate de reacţie, deşi nu există reziduuri conservate universal pentru a doua jumătate de reacţie şi diferă în funcţie de clasa de enzime.143

În decarboxilarea piruvatului, coenzima interacţionează cu acidul piruvic pentru a forma aşa-numita aldehidă activă. Acesti intermediari activi de aldehidă interacţionează apoi cu acidul tioctic pentru a forma acetil-tioctat, care este responsabil pentru acetilarea CoA-SH pentru a forma acetil-CoA. În stările de deficienţă, oxidarea a-cetoacizilor este scăzută, ducând la creşterea nivelului de piruvat în sânge.

UTILIZĂRI TERAPEUTICE

Tiamina, ca bază sau ca sare clorhidrat, este indicată în tratamentul sau profilaxia deficienţelor de tiamină cunoscute sau suspectate. Deficienţa severă de tiamină se numeşte beriberi, care este foarte rar în ţările dezvoltate. Cea mai probabilă cauză a deficienţei de tiamină în Statele Unite este rezultatul alcoolismului cronic, care duce la deficienţe multiple de vitamine ca urmare a unui aport alimentar slab. Organele majore afectate sunt sistemul nervos (beriberi uscat), care se manifestă ca leziuni neurologice, sistemul cardiovascular (beriberi umed), care se manifestă prin insuficienţă cardiacă şi edem, şi tractul gastrointestinal. Administrarea de tiamină inversează simptomele gastrointestinale, cardiovasculare şi neurologice; totuşi, dacă deficienţa a fost severă sau de durată prelungită, afectarea neurologică poate fi permanentă. O formă severă de leziuni neurologice observată la alcoolici, encefalopatia Wernicke sau sindromul Wernicke-Korsakoff, are o rată mare de mortalitate şi necesită terapie imediată cu tiamină.

Doze foarte mari de tiamină (30-90 mg/zi) sunt necesare în tratamentul anemiei megaloblastice sensibile la tiamină (TRMA), care este o afecţiune genetică rară rezultată dintr-o mutaţie punctuală unică a genei transportoare de tiamină.144 Antagoniştii tiaminei au fost examinaţi pentru activitatea lor antineoplazică; cu toate acestea, nu există tratamente actuale bazate pe această strategie.

HIPERVITAMINOZA

Dozele de tiamină de 5 mg/zi timp de 4 până la 5 săptămâni au dus la dureri de cap, insomnie, iritabilitate, ritm cardiac crescut şi slăbiciune. În plus, tiamina poate provoca reacţii anafilactice în urma utilizării parenterale.

PRODUSE

Tiamina, sub formă de clorhidrat de tiamină sau mononitrat de tiamină, este disponibilă din numeroase surse sub formă de capsule orale, lichide şi tablete sub diferite denumiri. Clorhidratul de tiamină este disponibil şi sub formă injectabilă. Tiamina este disponibilă şi ca componentă a numeroaselor preparate multivitamine. Mononitratul de tiamină este mai stabil decât clorhidratul în stare uscată şi este mai puţin higroscopic.

Vitamina B2

Descoperirea vitaminei pe care o numim acum riboflavină s-a dezvoltat dintr-o muncă timpurie cu vitamina B înainte de a se cunoaşte că este mai mult de o vitamină. Cititorul este referit la istoria vitaminei B1, deoarece istoriile sunt identice până la descoperirea că

vitamina B a fost de fapt două vitamine care au dus la denumirea de vitamina B1 şi vitamina B2. Descoperirea vitaminei B2 a fost complicată şi de rezultatele experimentale inconsistente observate în rândul cercetătorilor, deoarece aceştia s-au concentrat asupra efectelor dermatologice ale dietelor cu deficit de vitamina B2. Rezultatele contradictorii s-au dovedit în cele din urmă a fi datorate, parţial, deficienţelor la animalele de studiu nu doar de vitamina B2, ci şi de vitamina B3 (niacină), cauza formelor umane de pelagra şi/sau vitamina B6 (piridoxină), o altă cauză a dermatitei. La fel, tratamentele cu vitamina B2 au fost inconsecvente deoarece sursele timpurii ale acestei vitamine contineau alte vitamine B. Vitamina B2 a fost în cele din urmă izolată din albuşuri de ou în 1933146 şi produsă sintetic în 1935.147 Denumirea de riboflavină a fost acceptată oficial în i960106; deşi termenul era de uz comun înainte de atunci. În 1966, IUPAC138 l-a schimbat în riboflavină, care este de uz curent astăzi.

Riboflavina este sintetizată de toate plantele verzi şi de majoritatea bacteriilor şi ciupercilor. Prin urmare, riboflavina se găseşte, cel puţin în cantităţi mici, în majoritatea alimentelor. Alimentele care sunt în mod natural bogate în riboflavină includ laptele şi alte produse lactate, carnea, ouăle, peştele gras şi legumele de culoare verde închis. Cerealele fortificate au devenit o sursă importantă de riboflavină în dieta occidentală, inclusiv în Statele Unite.

CHIMIE

Din punct de vedere chimic, riboflavina este o N-glicozidă a flavinei, cunoscută şi sub numele de lumicrom, şi a zahărului, ribitol (Fig. 28.25). Flavin este derivat din cuvântul latin flavus pentru „galben" datorită culorii galbene a cristalelor sale şi fluorescenţei galbene sub lumina UV. Riboflavina este stabilă la căldură, dar se degradează uşor de lumină. Denumirile sale sistematice sunt 7,8-dimetil-10-ribitylisoaloxazină şi 7,8-dimetil-10-(D-ribo-2,3,4,5-tetrahidroxipentil)izoaloxazină.

CINETICA

Riboflavina alimentară trebuie eliberată ca riboflavină liberă înainte de absorbţie; prin urmare, formele legate covalent nu sunt disponibile pentru absorbţie. Cea mai mare parte a riboflavinei dietetice este sub formă de coenzime legate necovalent, în primul rând flavin mononucleotide (FMN) şi flavin adenin dinucleotide (FAD), iar riboflavina liberă este eliberată în urma acţiunii enzimelor digestive. Riboflavina este absorbită în ileonul superior de către un purtător activ, saturabil; deşi difuzia pasivă poate apărea şi la concentraţii mari. Numărul de purtători pare să fie reglat direct proporţional cu nevoia de riboflavină. După absorbţie, riboflavina este fosforilată în celulele mucoasei, ceea ce ajută la transportul activ printr-un mecanism de captare, urmat de eliberarea riboflavinei libere în fluxul sanguin.148,149.

Riboflavina este, de asemenea, sintetizată de microflora intestinului gros, iar cantităţi mici sunt absorbite de un purtător activ prezent în celulele colonului. Excesul de riboflavină este excretat prin rinichi, în principal nemodificat, deşi cantităţi mici pot apărea ca metaboliţi.

Nivelurile fecale sunt de obicei ridicate din cauza sintezei de către microflora colonului şi nu sunt un indicator al excreţiei crescute sau al absorbţiei scăzute.

BIOCHIMIE

Riboflavina este precursorul în biosinteza grupurilor protetice ale coenzimelor FMN şi FAD, aşa cum se arată în

Flavin

(7,8-dimetilizoaloxazină)

Flavin Adenin Dinucleotide (FAD)

Figura 28.25 • Bioactivarea riboflavinei la FMN şi FAD.

Figura 28.25. FMN este de fapt denumit greşit deoarece nu este o nucleotidă. Funcţiile metabolice ale acestei vitamine implică aceşti doi cofactori enzimatici, care participă la numeroase procese vitale de oxidare-reducere. FMN (riboflavină 5'-fosfat) este produsă din vitamina şi ATP

Capitolul 28 # Vitaminele 939 prin riboflavin kinaza (EC 2.7.1.26). Amitriptilina, imipramina şi clorpromazina pot inhiba riboflavin kinaza rezultând un deficit funcţional de riboflavină. FAD provine dintr-o reacţie FMN şi ATP care implică formarea reversibilă de dinucleotide catalizată de sintetaza FAD (EC 2.7.7.2). FMN şi FAD funcţionează în combinaţie cu multe enzime, adesea caracterizate ca flavoproteine, ca grupări protetice ale coenzimelor lor şi rareori ca coenzimă reală. În unele cazuri, FAD sau FMN se găsesc legat covalent de enzimă.

Flavoproteinele funcţionează în condiţii aerobe sau anaerobe ca oxidaze şi dehidrogenaze. Exemplele includ glucozooxidaza, xantin oxidaza, citocrom reductază şi acil-CoA dehidrogenaza. Porţiunea de riboflavină a complexului este considerată un agent de transport de hidrogen care funcţionează ca acceptor de hidrogen. Donorii de hidrogen pot fi

NADH, NADPH sau alt substrat adecvat. Inelele izoaloxazinelor acceptă două hidruri treptat pentru a forma derivatul de dihidroriboflavină (Fig. 28.26).

UTILIZĂRI TERAPEUTICE

Deficienţa severă de riboflavină este cunoscută sub numele de ariboflavinoză, iar tratamentul sau prevenirea acestei afecţiuni este singura utilizare dovedită a riboflavinei. Ariboflavinoza este cel mai frecvent asociată cu deficienţa multiplă de vitamine ca urmare a alcoolismului în ţările dezvoltate. Din cauza numărului mare de enzime care necesită riboflavină ca coenzimă, deficienţele pot duce la o gamă largă de anomalii. La adulţi, dermatita seboreică, fotofobia, neuropatia periferică, anemia şi modificările orofaringiene, inclusiv stomatita unghiulară, glosita şi cheiloza, sunt adesea primele semne ale deficienţei de riboflavină. La copii poate apărea şi încetarea creşterii. Pe măsură ce deficienţa progresează, se dezvoltă patologii mai severe până la moartea. Deficitul de riboflavină poate produce, de asemenea, efecte teratogene şi poate modifica manipularea fierului, ducând la anemie.150

HIPERVITAMINOZA

Nu există toxicităţi cunoscute asociate cu doze mari de riboflavină. Acest lucru este cel mai probabil din cauza absorbţiei limitate de capacitate care, în prezenţa dozelor mari, reglează în jos, limitând astfel absorbţia din intestine. Filtrarea renală şi excreţia riboflavinei pot creşte semnificativ şi în prezenţa unor niveluri plasmatice ridicate.149

PRODUSE

Riboflavina sau riboflavina 5'-monofosfat este disponibilă din numeroase surse sub formă de capsule orale, lichide şi tablete sub diferite denumiri. Riboflavina este, de asemenea, disponibilă ca componentă a numeroaselor preparate multivitamine.

Vitamina B3

Vitamina B3 a fost numită anterior acid nicotinic; cu toate acestea, termenul niacină este acum preferat pentru a evita orice confuzie cu

alcaloid, nicotină. Niacinamida, cunoscută şi sub numele de nicotinamidă, se referă la derivatul amidic al niacinei care este echivalent în activitatea vitaminelor. Unele texte folosesc niacina pentru a se referi la acidul nicotinic, niacinamidă şi orice derivaţi cu activitate vitaminică comparabilă cu niacina. În plus, resursele bazate pe cercetare şi chimie folosesc termenii acid nicotinic şi nicotinamidă; întrucât resursele farmaciei folosesc niacină şi niacinamidă. De exemplu, nomenclatura enzimatică foloseşte primul, în timp ce faptele şi comparaţiile îl utilizează pe cel din urmă. Această secţiune foloseşte fiecare termen în cel mai bun context al său.

Sinteza şi identificarea structurală a niacinei au precedat de fapt descoperirea sa ca vitamină. Niacina a fost preparată din nicotină din cel puţin 1898. Niacina a fost, de asemenea, purificată şi identificată în 1913 ca o componentă a drojdiei şi lustruirii orezului

de către Funk151 în încercarea sa de a descoperi vitamina numită mai târziu tiamină. Descoperirea niacinei ca vitamină a fost complicată, aşa cum sa discutat la vitamina B2, de concepţia greşită timpurie că formele animale de pelagra şi forma umană au fost cauzate de aceeaşi deficienţă de vitamine. În cele din urmă, studiul pelagrei umane şi al bolii limbii negre la câini, cauzate de asemenea de deficienţa de niacină,152 a condus la descoperirea niacinei ca vitamină. În septembrie 1937, Elvehjem et al.153 au fost primii care au demonstrat legătura dintre niacină şi boala limbii negre la câini. Au urmat studii clinice care au folosit niacina la pacienţii umani cu pelagra, iar primul raport de succes publicat a fost în noiembrie 1937154.

Niacina poate fi sintetizată de oameni în formele sale active, nicotinamidă adenin dinucleotidă (NAD+) şi nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat (NADP+), din aminoacidul, triptofan. În consecinţă, şi analog vitaminei D, niacina nu este o vitamină adevărată după definiţia clasică a termenului. Cu toate acestea, din cauza ineficienţelor inerente în conversie, utilizarea triptofanului alimentar ca înlocuitor al niacinei poate duce la deficienţa de triptofan pentru sinteza proteinelor. Acest lucru are ca rezultat o cerinţă de niacină în dietă ca vitamină sau o dietă anormal de bogată în triptofan. Pentru a compensa această conversie, DRI-urile pentru niacină sunt exprimate în echivalenţi de niacină (NE), ceea ce permite ca 60 mg de triptofan alimentar să fie egal cu 1 mg niacină. Niacina sau nucleotidele derivate din niacină pot fi, de asemenea, sintetizate folosind acid aspartic în plante şi microorganisme

Sursele naturale de niacină includ carnea (vită, porc, pui, miel), peştele şi cerealele integrale. Ca şi în cazul altor vitamine B, cerealele fortificate gata de consumat sunt o sursă importantă în ţările dezvoltate, cum ar fi Statele Unite.

CHIMIE

Niacina este acid piridin-3-carboxilic din punct de vedere chimic (Fig. 28.27). Formele sale de coenzimă sunt NADH/NAD+ sau NADPH/NADP+ aşa cum se arată în Figura 28.28.

CINETICA

Niacina apare în dietă sub diferite forme.155 Unele niacină sunt relativ indisponibile pentru absorbţie decât dacă

niacina

Figura 28.27 • Niacină.

Forma oxidată (NAD+, NADP+)

Forma redusă (NADH, NADPH)

R = H Nicotinamidă adenin dinucleotidă

R = PO32- Nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat

Figura 28.28 • Structurile cofactorilor derivaţi de niacină.

alimentele sunt tratate într-un mod care eliberează niacina. De exemplu, unele boabe (adică porumb) pot conţine predominant niacină esterificată în polizaharide sau peptide, denumite niacitină. Această formă are o biodisponibilitate relativ scăzută, cu excepţia cazului în care este tratată cu alcali în gătit sau procesare. Boabele de cafea au un conţinut ridicat de niacină sub formă de trigonelină (acid 1-metil nicotinic) care este transformată în niacină la prăjire. Cea mai mare parte a niacinei alimentare din surse naturale este sub formă de derivaţi de nucleotide, NAD+ şi NADP+, care sunt digerate de NAD + difosfatază (EC 3.6.1.22), urmate de hidrolaze în intestin pentru a elibera nicotinamidă. Nicotinamida şi niacina libere sunt absorbite printr-un proces de difuzie facilitată în intestin.156 La doze fiziologice, puţină niacină este excretată neschimbată. Cea mai mare parte este excretată sub formă de N-metilniacină sau conjugat de glicină (acid nicotiniric). După administrarea de doze mari, niacina poate fi găsită în urină nemodificată.

BIOCHIMIE

Sinteza niacinei în cofactorii activi, NAD+ şi NADP+, este prezentată în Figura 28.29. Atât niacina, cât şi niacinamida reacţionează cu 5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP) pentru a forma derivatul mononucleotidic respectiv, care reacţionează apoi cu ATP pentru a produce produsul dinucleotidic corespunzător. Pentru niacinamidă, acesta este NAD +; totuşi, pentru niacină, acest produs este transformat în NAD+ prin transformarea carboxilului fragmentului de acid nicotinic în amidă folosind amoniac liber. O cale alternativă este utilizarea glutaminei prin NAD + sintetaza (hidrolizarea glutaminei) (EC 6.3.5.1); totuşi, această cale este mai lentă şi, cel mai probabil, nu este la fel de importantă. NADP+ este produs din NAD+ de către ATP prin cataliza kinazei.

NAD+ şi NADP+ sunt coenzime oxidante pentru multe (>200) dehidrogenaze. Unele dehidrogenaze necesită NAD+, altele necesită NADP+, iar unele funcţionează cu oricare. Reprezentarea generalizată din figura 28.30 ilustrează funcţia acestor coenzime în oxidări şi reduceri metabolice. Abrevierea NAD+ subliniază electrofilitatea fragmentului piridină C4 (care este centrul reactivităţii), iar substratul desemnat ar putea fi un

Produs de coenzimă substrat

(Alcool) (Aldehidă/cetonă)

Figura 28.30 • Reprezentarea generalizată a reacţiei de transfer de hidrură.alcool primar sau secundar. Săgeata a din figura 28.30 simbolizează funcţia NAD+ ca oxidant în transferul de hidrură de la substrat la coenzimă, formând NADH, coenzimă redusă. Hidroxilul substratului este vizualizat ca fiind supus deprotonării în mod concertat fie de apă, fie de azotul piridinic al NADH. Săgeata b arată formarea concertată a legăturii carbonil ^ a produsului de oxidare. Săgeata c simbolizează transferul invers de hidrură de la coenzima redusă, NADH, la carbonul carbonil şi, în mod concertat, pe măsură ce oxigenul carbonil suferă protonaţie, reducerea grupării carbonil formează alcoolul corespunzător. Astfel, NAD+ şi NADP+ sunt acceptori de hidrură, iar NADH şi NADPH sunt donatori de hidrură. Deşi aceasta este o reprezentare simplistă, ea arată dinamismul reacţiilor de oxidare-reducere efectuate de aceste coenzime sub cataliza dehidrogenază adecvată. Alternativ, coenzimele reduse pot fi utilizate în producerea de ATP prin sistemul de transport de electroni.

UTILIZĂRI TERAPEUTICE

Niacina este utilizată în tratamentul deficienţei de niacină, care este denumită pelagra (din italiană, pelle pentru „piele" şi agra pentru „uscat"). Sistemele majore afectate sunt tractul gastrointestinal (diaree, enterita si stomatita), pielea (dermatita) si SNC (deficite neurologice generalizate, inclusiv dementa). Pelagra a devenit o afecţiune rară în Statele Unite şi în alte ţări care necesită sau încurajează îmbogăţirea făinii de grâu sau fortificarea cerealelor cu niacină. Deoarece forma de nucleotide poate fi sintetizată in vivo din triptofan, pelagra este observată cel mai adesea în zonele în care dieta este deficitară atât în niacină, cât şi în triptofan. De obicei, dietele pe bază de porumb (porumb) îndeplinesc aceste criterii. Deficitul de niacină poate rezulta şi din diaree, ciroză, alcoolism sau boala Hartnup. Este interesant că deficienţa de niacină poate, de asemenea, rareori să rezulte din deficienţa de vitamina B6 (vezi secţiunea Vitamina B6).

Niacina, dar nu niacinamida, este, de asemenea, una dintre puţinele vitamine care sunt utile în tratamentul bolilor care nu au legătură cu deficienţe. În 1955, Altschul et al.157 au raportat că dozele de niacină de 1 până la 4 g/zi ar putea scădea nivelul colesterolului seric la om. În prezent, în tratamentul hipercolesterolemiei şi hipertrigliceridemiei sunt utilizate doze de niacină de 2 până la 4,5 g/zi. Trigliceridele, VLDL şi LDL sunt reduse; HDL este crescut. Mecanismele care stau la baza acestor efecte au fost recent revizuite.158,159

HIPERVITAMINOZA

Niacina, în doze care variază peste DRI, dar sub cea necesară pentru dislipidemii, este puţin probabil să producă efecte adverse. Cu toate acestea, efectele adverse ale niacinei sunt observate atunci când această vitamină este utilizată în doze farmacologice de peste 1 g/zi

în tratamentul dislipidemiei. Efectele adverse notabile includ înroşirea feţei din cauza vasodilataţiei; efecte dermatologice, inclusiv piele uscată, prurit şi hipercheratoză; efecte gastrointestinale incluzând ulcer peptic, dureri de stomac, greaţă şi diaree; creşteri ale acidului uric şi glucozei serice (la diabeticii de tip 2); şi hepatotoxicitate rară.159-161 În mod tradiţional, hepatotoxicitatea a fost mai mult asociată cu eliberarea susţinută în comparaţie cu formulările cu eliberare imediată; cu toate acestea, analiza recentă a evenimentelor adverse ale niacinei-ER sugerează că opusul poate fi adevărat pentru această formulare.162

De remarcat este faptul că niacinamida, chiar şi în doze mari, nu este eficientă în hiperlipdemii şi numai rareori produce toxicitatea vasculară, dermatologică şi hepatotoxică asociată cu dozele mari de niacină. Chiar şi tulburările gastro-intestinale sunt mai puţin frecvente cu niacinamidă. Din acest motiv, niacinamida ar fi forma preferată pentru suplimentarea cu vitamine, mai ales dacă este luată în doze mari.

PRODUSE

Niacina este disponibilă, în formă cu eliberare imediată, din numeroase surse, cum ar fi capsule orale, lichide şi tablete sub diferite denumiri. Produsele de niacină cu eliberare temporizată sunt, de asemenea, disponibile în primul rând pentru tratamentul hiperlipidemiilor. Niacina este, de asemenea, disponibilă ca o combinaţie în doză fixă cu unul dintre inhibitorii HMG-CoA reductazei sau antihiperlipidemii cu statine (Advicor, Simcor). Niacina este, de asemenea, disponibilă ca componentă a numeroaselor preparate multivitamine. Niacinamida este disponibilă din numeroase surse sub formă de capsule orale, lichide şi tablete sub diferite denumiri. Niacinamida este disponibilă şi ca componentă a numeroaselor preparate multivitamine

Vitamina B5

Prima sugestie pentru existenţa vitaminei B5 a venit de la Carter şi colab.163 în 1930; deşi nu a fost niciodată caracterizat sau izolat. În 1933, RJ Williams164 şi colaboratorii săi au găsit un „determinant de creştere al apariţiei universale" şi l-au numit, potrivit autorilor, „acid pantotenic, numele fiind derivat din greacă, adică de pretutindeni" (probabil din greaca pantothen). Acidul pantotenic, termenul preferat, a devenit ulterior asociat cu numele de vitamina B5. Sinteza şi structura au fost raportate în 1940.165 Această vitamină este sintetizată de majoritatea plantelor şi microorganismelor verzi. Surse excelente de vitamina sunt ficatul, galbenusul de ou, cerealele integrale si cerealele fortificate gata de consumat. Cu toate acestea, după cum sugerează şi numele original, multe alimente conţin suficient acid pantotenic pentru a satisface nevoile alimentare.

CHIMIE

Din punct de vedere chimic, acidul pantotenic este considerat a fi un derivat ^-alaninic al acidului pantoic asimetric şi astfel prezintă asimetrie (Fig. 28.31). Doar stereoizomerul d(+)- care apare în mod natural (cu configuraţia R) este activ din punct de vedere biologic, iar stereoizomerul L(-) (cu configuraţia 5) este inactiv. Când grupa sa funcţională carboxilat

este atașată printr-o legătură amidă cu [3-mercaptoetilamină, este cunoscută sub numele de panteteină (scrisă și pantoteină). Forma biologic activă a acidului pantotenic, CoA, se formează atunci când funcția alcoolică terminală a panteteinei este atașată la ADP 3'-fosfat, așa cum se arată în Figura 28.32.

acid pantoic

Figura 28.31 • Acid pantotenic.

panteteina

o X n

H3C CH3O

acid pantoic

acid pantotenic

Coenzima A (CoA-SH)

Figura 28.32 • Structura coenzimei A.

CINETICA

Acidul pantotenic alimentar apare în principal sub formă de proteine acil, CoA sau pantoteină 4'-fosfat, care sunt transformate în panteteină în lumenul intestinal. Panteteina este transformată în acid pantotenic de către pantetein hidrolaza (EC 3.5.1.92) găsită și în lumenul intestinal.166 Bacteriile enterice pot oferi, de asemenea, o sursă de CoA și panteteină 4'-fosfat; cu toate acestea, importanța acestei surse nu este cunoscută. Acidul pantotenic este absorbit din intestin, mai mult în jejun decât în ileon, prin transportorul multivitaminic dependent de sodiu (SMVT), care transportă, de asemenea, biotina și acidul lipoic.141,148 Astfel se explică capacitatea acestor trei substanțe de a inhiba competitiv absorbția reciprocă. Transportorul este condus de gradientul de Na+ care există din fluidul extracelular în fluidul intracelular, transportând 2 Na+ pentru fiecare anion monovalent de pantotenat, biotină sau lipoat.167 În plus, potențialul interior negativ al membranei poate acționa și ca forță motrice deoarece o sarcină netă de +1 intră în celulă. Același purtător este omniprezent în țesuturile corporale și, probabil, contează și absorbția celulară din sânge. Conversia la forma activă, acetil-CoA, are loc cel mai probabil în interiorul celulei.

BIOCHIMIE

Funcțiile metabolice ale acidului pantotenic în biochimia umană sunt mediate prin sinteza CoA (Fig. 28.33). Acidul pantotenic este o componentă structurală a CoA, care este necesară pentru multe procese metabolice importante. Acidul pantotenic este încorporat în CoA printr-o serie de cinci reacții catalizate de enzime. CoA este implicat în activarea acizilor grași înainte de ^-oxidare, ceea ce necesită ATP pentru a forma derivații acil-CoA grasi respectivi. Acidul pantotenic participă, de asemenea, la jB-oxidarea acizilor grași în etapa

finală, formând acetil-CoA. Acetil-CoA se formează şi din decarboxilarea piruvatului, la care CoA participă cu tiamină difosfat şi acid lipoic, alte două coenzime importante. Tiamină difosfat este coenzima de decarboxilare reală care funcţionează cu acidul lipoic pentru a forma acid acetildihidrolipoic din decarboxilarea piruvatului. CoA acceptă apoi gruparea acetil din acidul acetildihidrolipoic pentru a forma acetil-CoA. Acetil-CoA este un donator de acetil în multe procese şi este precursor în biosinteze importante (de exemplu, cele ale acizilor graşi, steroizilor, proteinelor acil, porfirinelor şi acetilcolinei). CoA este, de asemenea, strâns implicat în creşterea microorganismelor, inclusiv a celor patogene pentru oameni. Acest lucru a condus la noua strategie de dezvoltare a analogilor acidului pantotenic care inhibă selectiv utilizarea acidului pantotenic şi/sau biosinteza în aceste organisme conducând la efecte antibacteriene, antifungice sau antimalarice.168

UTILIZĂRI TERAPEUTICE

Singura indicaţie terapeutică pentru acidul pantotenic este în tratamentul unui deficit cunoscut sau suspectat al acestei vitamine. Datorită naturii omniprezente a acidului pantotenic, stările de deficienţă ale acestei vitamine sunt observate doar experimental prin utilizarea dietelor sintetice lipsite de vitamina169, prin utilizarea antagonistului vitaminei, «-metilpantotenic sau ambele. Într-o analiză din 1991, Tahiliani şi Beinlich170 au descris că cele mai frecvente simptome asociate cu deficienţa de acid pantotenic au fost durerea de cap, oboseala şi o senzaţie de slăbiciune. Au fost observate, printre altele, tulburări de somn şi tulburări gastrointestinale. Cel mai probabil cadru pentru deficienţa de acid pantotenic este în contextul alcoolismului, unde există o deficienţă multiplă de vitamine care confundă rolul exact al deficienţei de acid pantotenic în comparaţie cu celelalte vitamine. Deoarece o deficienţă a unei singure vitamine B este rară, acidul pantotenic este formulat în mod obişnuit în preparate multivitamine sau complexe B.

HIPERVITAMINOZA

Acidul pantotenic este considerat a fi relativ sigur. Dozele de 10 până la 20 g/zi au provocat diaree şi retenţie de apă.161

PRODUSE

Acidul pantotenic este disponibil din numeroase surse sub formă de capsule orale, lichide şi tablete sub diferite denumiri. Sarea de calciu a acidului pantotenic sau derivatul de alcool pantotenol este utilizată în mod obişnuit în preparatele farmaceutice deoarece este mai stabilă decât compusul de bază. Acidul pantotenic, sau una dintre formele sale derivate sau de sare, este, de asemenea, disponibil ca o componentă a numeroase preparate multivitamine.

Vitamina B6

Descoperirea vitaminei B6 este în general atribuită lui Paul Gyorgy171, care a realizat pentru prima dată că există o vitamină care era net diferită de vitamina B2 în 1934. Patru ani mai târziu (1938), Lepkovsky172 a fost primul care a raportat izolarea vitaminei B6 în

formă cristalină, deşi alţii, inclusiv Gyorgy, au urmat doar câteva luni şi structură. sinteza177 au fost publicate simultan în 1939. Gyorgy178 a propus termenul de piridoxină, derivat din doi dintre constituenţii chimici, pirid de piridină şi oxo de metoxi, ca denumire pentru noua vitamină în 1939, dar piridoxina a intrat în uz general după aceea. Au fost găsite alte forme active de vitamina B6179, iar în 1960, IUPAC106 a folosit descriptorul piridoxină pentru a se referi la toţi „derivaţii de piridină naturali cu activitate de vitamina B6". Terminologia IUPAC180 a fost din nou revizuită în 1973, iar termenul de vitamina B6, în loc de piridoxină, este descriptorul generic aprobat pentru toate formele active ale vitaminei. Piridoxina este utilizată în mod specific pentru a se referi la 4,5-bis(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-ol. Termenul de piridoxol nu mai este recomandat. Toate formele active de vitamina B6 şi denumirile lor recomandate sunt prezentate în Figura 28.34, împreună cu interconversiile lor.

Piridoxina se găseşte în mod natural în cereale integrale, carne, păsări, cereale, alune, porumb şi peşte. Cu toate acestea, până la 40% din vitamina poate fi distrusă în timpul gătirii. Sursele alimentare conţin toate cele trei forme, fie în forma lor liberă, fie fosforilate. Plantele conţin în principal piridoxină şi piridoxamină, în timp ce sursele animale furnizează în principal piridoxal.

CHIMIE

Piridoxina (PN) este derivatul hidroximetil C4, piridoxalul (PL) este derivatul formil C4 şi piridoxamina (PM) este derivatul aminometil C4 al 5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-olului). Fiecare dintre aceştia este, de asemenea, transformat în derivaţii de 5'-fosfat corespunzători, denumiţi piridoxină 5'-fosfat (PNP), piridoxal 5'-fosfat (PLP) şi respectiv piridoxamină 5'-fosfat (PMP) (vezi Fig. 28.34). Datorită capacităţii lor de interconversie, toate sunt considerate forme active de vitamina B6 in vivo. Deşi PLP este forma principală de coenzimă, PMP poate funcţiona şi ca o coenzimă în principal în aminotransferaze. Principalul metabolit este acidul 4-piridoxic, care este excretat prin urină.

CINETICA

PNP, PLP şi PMP sunt hidrolizate enzimatic în intestinul subţire la PN, PL şi PM înainte de absorbţie. Absorbţia intestinală a vitaminei B6 din dietă, sub formă de PN, PL şi PM, a fost atribuită istoric difuziei pasive.181 Dovezi recente sugerează că poate fi implicat şi un proces mediat de purtători.182 O formă suplimentară de vitamina B6, piridoxină-5'-^-D-glucozidă (Fig. 28.35), este predominant în unele plante, fructe şi legume (formele predominante, în unele fructe şi legume). forma are o biodisponibilitate semnificativ mai mică decât alte forme din cauza hidrolizei incomplete a legăturii glicozidice din intestine.

În ficat, toate cele trei forme sunt interconvertite; cu toate acestea, forma majoră de vitamina B6 din ficat este PLP.181 PLP (60%), PN (15%) şi PL (14%) circulă în sânge legat de albumină. Vitamina B6 traversează membranele celulare, la intrare sau ieşire, doar sub formă defosforilată. Fosfataza alcalină plasmatică (EC 3.1.3.1) este responsabilă pentru îndepărtarea grupului fosfat înainte de absorbţia celulară din sânge.183 La intrarea celulară

prin transport facilitat, fosforilarea acţionează pentru a capta vitamina şi a conduce procesul general de absorbţie celulară. în primul rând ca fosforilază (EC 2.4.1.1) şi 5% până la 10% în ficat185, cu porţiunea rămasă distribuită între ţesuturile rămase. Baza musculară este considerată a fi foarte stabilă, relativ indisponibilă pentru alte ţesuturi şi foarte conservată în timpul aportului deficitar. Prin urmare, deficienţa acestei vitamine este mai probabil să afecteze alte ţesuturi decât muşchii, în special ţesuturile nou formate.185 Excesul de vitamina B6 este în cele din urmă transformat în PL, care este oxidat în acid 4-piridoxic. Acest acid este forma primară găsită în urină, reprezentând în esenţă tot excesul de vitamina B6 din dietă.

BIOCHIMIE

PLP funcţionează ca o coenzimă186 care îndeplineşte multe funcţii vitale în metabolismul uman. Mai mult de 140 de enzime distincte dependente de PLP au fost catalogate de Comisia Enzimatică (EC).187 Funcţionează în transaminările şi decarboxilările pe care le suferă în general aminoacizii şi aproximativ jumătate din toate enzimele dependente de PLP funcţionează ca aminotransferaze. De exemplu, funcţionează ca

o cotransaminază în transaminarea alaninei pentru a forma acid piruvic şi ca o codecarboxilază în decarboxilarea dihidroxifenilalaninei (DOPA) pentru a forma dopamină. Alte transformări biologice ale aminoacizilor în care poate funcţiona piridoxalul sunt racemizarea, eliminarea a-hidrogenului împreună cu un substituent (adică, OH sau SH) sau un substituent y şi probabil scindarea reversibilă a aminoacizilor jB-hidroxi la compuşi glicină şi carbonil.

O deplasare electromerică a electronilor din legăturile cu «-carbonul (vezi Fig. 28.36) are ca rezultat eliberarea unui cation (H, R' sau COOH) şi, ulterior, duce la diferite reacţii observate cu piridoxal. Măsura în care una dintre aceste deplasări predomină asupra altora depinde de structura aminoacidului şi de mediu (pH, solvent, catalizatori, enzime etc.). Când acest mecanism se aplică in vivo, componenta piridoxal este legată de enzimă prin fosfatul grupării hidroximetil prin reţele de legături de hidrogen şi/sau interacţiuni ionice.

Figura 28.37 arată rolul PLP în reacţia de transaminare. Prima jumătate de reacţie implică iniţiala

Figura 28.35 • Piridoxină-5'-BD-glucozidă.

abstracţia protonilor din aldimina externă la Ca de către locul activ lizina, producând un intermediar chinoid. Lizina de amoniu, astfel formată, protonează C4 al intermediarului chinoid pentru a genera o ketimină, care este ulterior hidrolizată pentru a elibera «-cetogluterat şi complexul enzimatic-PMP (E-PMP).

Diacilglicină decarboxilază (DGD) este o enzimă neobişnuită dependentă de PLP care realizează atât decarboxilarea, în prima jumătate de reacţie, cât şi transaminarea, în a doua semireacţie (Fig. 28.38). În prima jumătate de reacţie, un dialchilaminoacid este decarboxilat producând o cetonă şi eliberând forma E-PMP, care în a doua jumătate de reacţie catalizează transaminarea pentru a transforma un «-cetoacid (de exemplu, acidul piruvic) într-un aminoacid (de exemplu, alanină), regenerând forma DGD-PLP.

Figura 28.36 • Reacţii generalizate de vitamina B6.

UTILIZĂRI TERAPEUTICE

Piridoxina este indicată în tratamentul şi prevenirea deficitului de vitamina B6 cunoscut sau suspectat, care este cel mai probabil să apară în contextul alcoolismului în ţările dezvoltate. Afecţiunile legate de deficitul de vitamina B6 au fost revizuite de Spinneker şi colab.184 O anemie hipocromă, microcitară, refractară la fier, o formă de anemie sideroblastică, se dezvoltă din cauza scăderii sintezei hemoglobinei. Defectele cognitive se dezvoltă şi cu afectarea funcţiei de memorie, în special la vârstnici. Apar crize convulsive, iar acestea sunt deosebit de problematice la sugarii cu deficit de vitamina B6. Neuropatia periferică cu parestezie şi senzaţii de arsuri şi termice este, de asemenea, frecventă. Conversia triptofanului în niacină este, de asemenea, dependentă de PLP, iar deficitul de vitamina B6 poate duce, rareori, la pelagră.183 Toate aceste afecţiuni răspund la aportul alimentar crescut sau la administrarea vitaminei B6.

Au fost identificate cel puţin şapte tulburări genetice care au ca rezultat un sindrom de deficit de vitamina B6 în prezenţa unui aport alimentar adecvat. Acestea rezultă din defecte ale enzimelor care sunt responsabile pentru bioactivarea sau utilizarea vitaminei B6. Utilizarea cronică a contraceptivelor orale care conţin estrogen poate duce la tulburări ale metabolismului triptofanului, fenomen observat şi în timpul sarcinii despre care se crede că rezultă din inhibarea kinureninazei (EC 3.7.1.3) de către metaboliţii agenţilor estrogenici.188 Nivelurile de vitamina B6 pot fi, de asemenea, mai scăzute în aceleaşi grupuri. Toate aceste afecţiuni răspund, cel puţin parţial, la tratamentul cu doze mari de piridoxină; deşi utilizarea de doze mari de piridoxină în timpul sarcinii poate să nu fie justificată şi utilizarea acesteia cu contraceptive poate duce la eşec.183

Anumiţi derivaţi de hidrazină, atunci când sunt administraţi terapeutic (de exemplu, izoniazidă şi hidralazina), pot induce o deficienţă a coenzimei PLP prin inactivarea directă prin mecanismul de formare a hidrazonei cu gruparea funcţională aldehidă. Ciclerina şi penicilamina pot acţiona printr-un mecanism similar.184 Administrarea concomitentă de piridoxină poate evita sau rezolva deficienţa relativă de vitamina B6 observată în fiecare dintre aceste afecţiuni. Administrarea de doze mari de vitamina B6 cu levodopa, în monoterapie, nu este recomandată din cauza conversiei crescute a levodopei în dopamină la periferie, care are ca rezultat scăderea levodopei.

disponibilitate pentru SNC. Utilizarea concomitentă a unui inhibitor de DOPA decarboxilază atenuează această interacţiune şi dozele mari de vitamina B6 nu au efect asupra conversiei periferice a levodopei. Cantităţile RDA de vitamina B6 nu s-au dovedit a fi problematice în niciunul dintre cazuri.

HIPERVITAMINOZA

Interesant este că neuropatia periferică, un simptom al deficienţei de vitamina B6, poate apărea şi după ingestia de doze mari de piridoxină. Dozele de 2 g/zi pot produce parestezii şi pot modifica propriocepţia.189 Unele studii sugerează că doza necesară poate fi de până la 50 până la 500 mg/zi. Simptomele pot creşte de fapt timp de câteva săptămâni după întreruperea tratamentului cu piridoxină, un fenomen numit coasting.190

PRODUSE

Piridoxina este disponibilă din numeroase surse sub diferite denumiri ca formulări orale sub formă de tablete, capsule, pulbere, pastile şi soluţie. Piridoxina HCI este disponibilă pentru injectare IM sau IV. Pirodoxina este, de asemenea, disponibilă ca componentă a numeroaselor preparate multivitamine.

Vitamina B7

Vitamina B7 este acum denumită biotină. Biotina a fost izolată pentru prima dată în 1936191 şi identificată structural în 1942.192 Deşi se ştie că această vitamină îndeplineşte funcţii metabolice esenţiale la om, conţinutul de biotină al alimentelor şi, prin urmare, aportul alimentar necesar, nu a fost bine stabilit. Sursele alimentare bune de biotină includ ficatul (vită şi pui), carnea (vită, porc, pui), peştele, ouăle, nucile şi unele fructe şi legume.193 Microorganismele enterice sintetizează biotina din pimeloil-CoA194 în dietă şi devin astfel o sursă suplimentară de biotină.

CHIMIE

Biotina este compusă dintr-un inel tetrahidroimidazolidonă (ureido) fuzionat cu un inel tetrahidrotiofen. Un substituent al acidului pentanoic (la C5 al acidului pentanoic) este ataşat la inelul tetrahidrotiofen la C4. Izomerul D (toate cis) posedă toată activitatea şi poziţia N1 este punctul de ataşare pentru gruparea carboxil implicată în reacţiile de carboxilare (vezi Fig. 28.39).

CINETICA

Biotina alimentară apare în principal sub formă de biotină legată de proteine, care este transformată în biotină în lumenul intestinal. Bacteriile enterice pot oferi, de asemenea, o sursă de biotină legată de proteine; cu toate acestea, importanţa acestei surse nu este cunoscută. Biotina este absorbită din intestin, mai mult în jejun decât în ileon, prin SMVT, care transportă şi

Capitolul 28 t Vitaminele 947 acid pantotenic şi acid lipoic.141,148 Acest lucru explică capacitatea acestor trei substanţe de a inhiba competitiv absorbţia reciprocă şi capacitatea unor medicamente, cum ar fi carbamazepina şi primidona, de a produce deficit de biotină prin inhibarea competitivă a absorbţiei. Transportorul este condus de gradientul de Na+ care există din fluidul extracelular în fluidul intracelular, transportând 2 Na+ pentru fiecare anion monovalent de pantotenat, biotină sau lipoat.167 În plus, potenţialul interior negativ al membranei poate acţiona şi ca forţă motrice deoarece o sarcină netă de +1 intră în celulă. Acelaşi purtător este omniprezent în ţesuturile corporale şi, probabil, contează şi absorbţia celulară din sânge. Conversia la forma activă are loc cel mai probabil în interiorul celulei. Mai mult de 50% dintr-o doză este excretată în urină sub formă de biotină intactă. Corpul pare incapabil sa rupa sistemul inelar fuzionat de imidazolidona si tetrahidrotiofen. Metaboliţii bisnorbiotin, biotin-^, l-sulfoxid, bisnorbiotin metil cetonă şi biotin sulfonă au fost identificaţi în urină.141,195.

BIOCHIMIE

Biotina este necesară pentru activitatea enzimatică a mai multor carboxilaze importante (Tabelul 28.10). Biotina este ataşată mai întâi la un reziduu de lizină al proteinei purtătoare de biotină carboxil (BCCP) de către biotin-[propionil-CoA-carboxilază (hidrolizarea ATP)] ligază (holocarboxilază [HCS], EC 6.3.4.10), care formează domeniul biotinil al enzimei sau al subunit. Poziţia N1 este ulterior carboxilată pentru a forma carboxibiotină (Fig. 28.40), care este apoi capabilă să transfere gruparea carboxil pe alte substraturi. Sursa carboxilului este fie bicarbonatul, fie decarboxilarea altui substrat, aşa cum se observă în reacţiile de transcarboxilare.196 O reacţie tipică de carboxilare mediată de biotină-BCCP este prezentată în Figura 28.41. Sursa carboxilului este bicarbonatul cu ATP care furnizează energie pentru reacţie. Aceasta este urmată de transferul ulterior al carboxilului pe substrat cu regenerarea complexului biotină-BCCP.

O dezvoltare recentă interesantă este constatarea că biotina este, de asemenea, ataşată la histonele din nucleu de către aceeaşi enzimă implicată în ataşarea la BCCP.197 Sugestia este că biotina poate fi implicată în reglarea genetică; deşi rolul exact rămâne necunoscut în acest moment.

Stările de deficienţă se pot dezvolta rar ca urmare a unei diete cu deficit de biotină, aşa cum sa observat în soluţiile timpurii, biotindeficiente de TPN,198 sau ca urmare a hrănirii prelungite cu cantităţi mari de albuş de ou crud.199 Albuşul crud conţine avidină, o proteină care complexează biotina şi interferează cu absorbţia acesteia din tractul gastrointestinal. S-a demonstrat, de asemenea, că apare o deficienţă relativă de biotină în

cazul a două tulburări genetice identificate. Deficitul de holocarboxilază este o tulburare genetică a biotin-(propionil-CoA-carboxilază [ATP-hidroliza]) ligazei, enzima responsabilă pentru etapa terminală care încorporează biotina în apoenzimă. Deficitul de biotinidază (EC 3.5.1.12) este o tulburare genetică a amidazei care eliberează biotina din apoenzimă şi îi permite să fie reciclată. Ambele duc la deficit de carboxilază multiplă (MCD), o afecţiune marcată de scăderea activităţii tuturor carboxilazelor dependente de biotină şi ambele răspund, cel puţin parţial, la doze mari de biotină.

HIPERVITAMINOZA

Nu există cazuri documentate cunoscute de toxicitate care rezultă din aportul excesiv de biotină.

PRODUSE

Biotina este disponibilă sub formă de tablete orale, capsule şi pastile din numeroase surse sub diferite denumiri. Conţinutul de biotină variază de la aproximativ 300 la 1.000 ^g, uneori mai mare. Biotina se găseşte şi într-o mulţime de preparate multivitamine.

Vitamina B9

Vitamina B9 este acum cunoscută oficial ca acid folic sau folat, care este preferat pentru că este mai scurt.200 Termenul de acid folic este derivat din cuvântul latin folium care înseamnă „frunză" şi a fost inventat de Mitchell şi colab.201 în 1941 pentru a se referi la o substanţă izolată din frunzele de spanac care a fost un factor esenţial de creştere în Streptococcus lactis clasificat ca Enterococcus R (Enterococcus). Cristalele de folat au fost izolate în 194 3202, iar structura raportată în 1946.203

Sursele naturale de acid folic din dietă sunt fructele, legumele, fasolea şi mazărea, precum şi carnea de vită şi ficatul de pui. Cu toate acestea, din ianuarie 1998, guvernul federal204 a cerut fortificarea cu acid folic a tuturor produselor cu cereale îmbogăţite (făină, orez, pâine, chifle, chifle, paste, porumb, mărunţiş, făină de porumb, făină, macaroane şi produse cu tăiţei), iar acestea au devenit acum surse alimentare importante de acid folic în Statele Unite205,206.

CHIMIE

Structura chimică a acidului folic (Fig. 28.42) sa dovedit a fi compusă dintr-un sistem heterociclic pteridin (inele A şi B), acid p-aminobenzoic (PABA) şi Glu; de unde şi numele de pteroilglutamat (PteGlu). La plante şi bacterii, acidul folic este sintetizat prin conversia trifosfatului de guanozină (GTP) printr-o secvenţă în mai multe etape în heterociclul pteridină. Aceasta este urmată de dihidropteroat sintetaza (EC 2.5.1.15), care adaugă fragmentul PABA şi în final restul de glutamat este adăugat de dihidrofolat sintază (EC 6.3.2.12). Este de remarcat faptul că sulfonamidele antibacteriene concurează cu PABA

pentru forma bacteriană a dihidropteroat sintetazei şi, prin urmare, interferează cu sinteza bacteriană a acidului folic. Acest

Figura 28.42 • Acid folic.

are ca rezultat un efect antibacterian selectiv, deoarece bacteriile sensibile nu pot utiliza folatul preformat din mediu.

S-a observat curând că PteGlu şi folaţii care se găsesc în mod natural diferă prin faptul că formele naturale au un inel B redus al fragmentului pteridină; mai mult de un Glu ataşat, care este denumit pteroilpoliglutamaţi (PteGlun); şi o singură unitate de carbon ataşată la azot în poziţia 5 sau 10. Ca rezultat, sa recomandat mai întâi ca acidul folic să fie utilizat pentru a desemna forma monoglutamat complet oxidată, fără unitatea de carbon unică, iar folatul a fost folosit pentru a desemna toate formele care au activitate biologică ca vitamina. În prezent, folat (termenul preferat) se referă în mod specific la pteroilglutamat, iar acidul folic se referă la acid pteroilglutamic.200 Folatul poate fi, de asemenea, utilizat generic pentru a se referi la oricare dintre membrii grupului de pteroilglutamaţi, amestecurile acestora, substituenţi diferiţi cu un carbon, nivelul de reducere sau numărul de resturi de glutamat. Din cauza acestei duble utilizări a termenului folat, autorii au ales să folosească termenul folat numai în sensul său generic pe parcursul acestui capitol. Acest lucru va evita confuzia cu forma complet oxidată, acidul folic, care este forma principală disponibilă pentru suplimentarea cu vitamine.

CINETICA

Folaţii apar în dietă ca PteGlun care trebuie hidrolizat la forma monoglutamat (PteGlu) înainte de absorbţie. Hidroliza este catalizată de gama-glutamil hidrolaza (EC 3.4.19.9) găsită la marginea perie a mucoasei intestinale. PteGlu este absorbit în primul rând prin transportul activ de către purtătorul de folat redus (RFC) în jejun şi duodenul superior.141,148 RFC este acum cunoscut sub numele de familia de purtători dizolvaţi 19, membru 1 (SLC19A1) şi este înrudit cu transportorii de tiamină SLC10A2 şi SLC19A3 care au fost discutaţi anterior. Această absorbţie este saturabilă şi facilitată de condiţiile uşor acide întâlnite în aceste regiuni. Deşi mucoasa din aceste regiuni posedă dihidrofolat reductază (DHFR, EC 1.5.1.3), cea mai mare parte a reducerii la dihidrofolat (H2PteGlu, numit anterior acid dihidrofolic sau DHFA) şi apoi la tetrahidrofolat (H4PteGlu, numit anterior acid tetrahidrofolic sau THFA) şi metilare au loc în liverare. H4PteGlu este distribuit în toate ţesuturile, unde este stocat ca poliglutamaţi, în primul rând pentaglutamaţi sau heptaglutamaţi (H4PteGlu5 sau H4PteGlu7). Derivatul 5-metil (5-metil-PteGlun) este principala formă de transport şi depozitare în organism. Corpul stochează 5 până la 10 mg, cu aproximativ 50% în ficat. Calea majoră de eliminare a vitaminei este

excreţia biliară ca derivat 5-metil. Are loc un ciclu enterohepatic extins. În urină se găsesc doar urme. Doze mari care depăşesc tubularul

Capitolul 28 # Vitaminele 949 limita de reabsorbţie, totuşi, are ca rezultat cantităţi substanţiale în urină.

BIOCHIMIE

Acidul folic şi formele alimentare de folat care nu sunt în stare redusă trebuie să sufere reducerea inelului B pentru activitatea biologică. Acidul folic este mai întâi redus la H2PteGlu de către dihidrofolat reductază (DHFR; EC 1.5.1.3) folosind NADPH ca cofactor şi apoi la H4PteGlu de către aceeaşi enzimă. Aceşti paşi cheie sunt importanţi în înţelegerea antagoniştilor de folat, cum ar fi metotrexatul, care inhibă DHFR şi, prin urmare, interferează cu utilizarea tuturor folaţilor care nu sunt în starea redusă (H4PteGlu). La absorbţia celulară, mai multe resturi de glutamat sunt ataşate prin tetrahidrofolat sintetaza (EC 6.3.2.17) pentru a forma H4PteGlun, prinzând eficient folatul în celulă (Fig. 28.43).

În forma sa redusă de poliglutamat (H4PteGlun), acidul folic funcţionează în transferul grupelor de atomi de carbon unice (vezi Fig. 28.44). H4PteGlun este necesar pentru mai multe reacţii importante de metilare (Tabelul 28.11), inclusiv biosinteza metioninei, serinei, bazelor purinice, ARN de transfer (ARNt) şi trifosfat de deoxitimidină (dTTP), care este necesar pentru sinteza ADN-ului. Cea mai notabilă reacţie de metilare implică 5,10-metilen-H4PteGlun în conversia deoxiuridin monofosfat (dUMP) în deoxitimidină monofosfat (dTMP), prima etapă în sinteza dTTP, de către enzima timidilat sintetaza (EC 2.1.1.45). Se crede că inhibarea DHFR şi epuizarea rezultată a 5,10-metilen-H4PteGlun de către analogii H4PteGlu, cum ar fi metotrexatul, produc un efect antineoplazic prin epuizarea dTTP celular, care este necesar pentru replicarea ADN-ului. enzimă.

Există o relaţie fundamentală între folat şi cobalamină în reglarea formelor active de H4PteGlun. Majoritatea formelor active de H4PteGlun sunt interconvertibile prin reacţii reversibile (Fig. 28.44); cu toate acestea, reducerea 5,10-metilen-H4PteGlun pentru a forma 5-metil-H4PteGlun nu este reversibilă. Singura cale de conversie a 5-metil-H4PteGlun înapoi în H4PteGlun pentru utilizare ulterioară este prin metionin sintază (EC 2.1.1.13), care transformă homocisteina în metionină utilizând metilcobolamină ca cofactor (vezi şi Vitamina B12). Un deficit de cobalamină poate duce la acumularea anormală de 5-metil-H4PteGlun cu o depleţie relativă ulterioară a tuturor celorlalte forme active de H4PteGlun. Epuizarea 5,10-metilen-H4PteGlun disponibilă, fie prin deficienţă de folat, fie prin deficienţă de cobalamină, duce la deteriorarea sintezei ADN care duce la anemie megaloblastică caracteristică observată în mod obişnuit în deficienţa oricăreia dintre aceste vitamine. De mare importanţă de reţinut pentru clinician, administrarea acidului folic unui pacient cu deficit de cobalamină va corecta anemia megaloblastică deoarece oferă o sursă reînnoită de H4PteGlun redus; cu toate acestea, leziunile neurologice cauzate de deficienţa de cobalamină continuă fără încetare.

UTILIZĂRI TERAPEUTICE

Acidul folic este utilizat în tratamentul deficienţei de folat cunoscute sau suspectate sau a nevoii crescute, aşa cum apare în timpul

H

(PteGlu) (H2PteGlu)

T etrahid rofolat T etrahid rofolate

(H4PteGlu) (H4PteGlun)

Figura 28.43 • Bioactivarea acidului folic la poliglutamaţi de tetrahidrofolat.

-Formimino

DHFR Dihidrofolat reductază (EC 1.5.1.3)

5,10-Metilen-H4PteGlun

5-metil-H4PteGlun

5

(De obicei n = 5 sau 7)

Homocisteină

Metionină

DHFR

DHFR

10'Formyl-H.jPteGlu,

H2PteGlu,

H4PteGlu,

dTMP

Timidilat sintetaza

EC 2.1.1.45

gunoi

Folat

5-metil-H4PteGlun

5-Formil-H4PteGlun

10-formil-H4PteGlun

Metenil-H4PteGlun

Metilen-H4PteGlun

5-Formimino-H4PteGlun

-CH3 —CHO —CHO

— CH — —CH2-

—ch3=nh

Metil-B12

Metionin sintază EC 2.1.1.13

-H4PteGlun

X

5,10-Metenil

5-Formil-H4PteGlun

z

-H4PteGlun —

n

Figura 28.44 • Interconversia folaţilor activi.

sarcina. Cea mai probabilă cauză a deficitului de folat în ţările dezvoltate este alcoolismul. Anemia megaloblastică rezultată, considerată a rezulta dintr-o deficienţă în sinteza ADN-ului, aşa cum sa menţionat anterior, nu se poate distinge de cea cauzată de vitamina B12, deoarece ambele vitamine sunt implicate în aceeaşi etapă biochimică critică. Spre deosebire de vitamina B12, nicio anomalie neurologică nu este asociată cu deficitul de folat. Deoarece necesarul de acid folic creşte în timpul sarcinii, iar deficienţa maternă de folat a fost asociată cu un risc de defecte ale tubului neural la făt, suplimentarea cu acid folic este recomandată, cel puţin, din punct de vedere periconceptual. 1998.204

De asemenea, sa demonstrat că acidul folic reduce nivelul de homocisteină, care este un factor de risc pentru bolile cardiovasculare independent de alţi factori de risc. Cu toate acestea, deşi există unele dovezi că suplimentarea cu acid folic poate reduce riscul de accident vascular cerebral210, riscul altor boli cardiovasculare nu s-a dovedit a fi afectat.211 Unele studii sugerează că preparatele multivitamine cu acid folic luate înainte şi în timpul sarcinii, pot proteja împotriva defectelor cardiace congenitale. Folatul poate scădea, de asemenea, riscul de cancer colorectal; cu toate acestea, odată ce cancerul colorectal se dezvoltă, acesta poate acţiona ca un agent de promovare.212

Una dintre formele biologic active de acid folic, leucovorina (5-formil-H4PteGlu), este utilizată în tratamentul supradozelor accidentale de inhibitori ai DHFR, cum ar fi metotrexatul, deoarece nu necesită bioactivare de către DHFR la fel ca acidul folic. Leucovorin este, de asemenea, utilizat concomitent cu, sau la scurt timp după, metotrexat, trimetrexat, pirimetamina, trimetoprim şi terapie medicamentoasă asociată pentru a reduce toxicitatea în celulele sensibile. În cele din urmă, deşi leucovorina poate fi utilizată în locul acidului folic în toate celelalte utilizări, nu există niciun avantaj terapeutic.

HIPERVITAMINOZA

Dozele mari de acid folic sunt mai degrabă netoxice; totuşi, cel puţin un studiu a arătat că 15 mg/zi timp de 1 lună poate duce la tulburări gastro-intestinale (inclusiv anorexie, greaţă şi durere) şi efecte asupra SNC (inclusiv tulburări de somn, vise vii, stare generală de rău, iritabilitate şi excitabilitate crescută).213 Pericolul principal al aportului excesiv de folat este mascarea deficitului de vitamina B12. Acidul folic poate corecta anemia cauzată de deficitul de vitamina B12, dar nu are niciun efect asupra leziunilor neurologice. Potenţialul ca dozele mari de acid folic să mascheze deficienţa de B12 explică de ce dozele mari zilnice de acid folic sunt cel mai bine evitate în populaţia generală.

PRODUSE

Acidul folic este disponibil singur sub formă de tablete şi injectabile, sau în combinaţie cu alte vitamine, în diverse preparate multivitamine. Leucovorin este un amestec racemic de 6S şi 6R 5-formil-H4PteGlu şi este disponibil ca sare de calciu pentru utilizarea în tratamentul supradozelor accidentale de inhibitori ai DHFR, cum ar fi metotrexatul, sau pentru a reduce toxicitatea acestora în celulele sensibile. Izomerul activ 6S al leucovorinei este disponibil şi ca levoleucovorin calciu (Fusilev) şi este dozat la jumătate din rata leucovorinei cu aceleaşi utilizări. L-metilfolatul (Deplin) este izomerul 6S al 5-metil-H4PteGlu. Acesta este izomerul activ din punct de vedere biologic al 5-metil-H4PteGlu, care este principala formă de transport şi depozitare (ca 5-metil-H4PteGlun) a folaţilor în organism. Este utilizat sub formă de tablete ca aliment medical pentru tratamentul deficienţei de metilentetrahidrofolat reductază [NAD(P)H] (EC 1.5.1.20) (deficienţă de MTHFR). Alimentele medicale sunt substanţe care sunt reglementate de FDA şi sunt administrate enteral sub supravegherea unui medic destinate managementului alimentar al unei boli care are nevoi nutriţionale distincte.

Vitamina B12

Vitamina B12 se referă în mod specific la cianocobalamină, forma care se găseşte de obicei în suplimentele alimentare datorită stabilităţii sale ridicate.214 Cu toate acestea, precursorul imediat al coenzimelor derivate din vitamina B12 este hidroxocobalamina (vitamina B12b), care se formează in vivo din cianocobalamină. Cobalamina este folosită pentru a se referi la oricare dintre compuşii înrudiţi care conţin cobalt care servesc ca coenzime sau precursorii lor biologic activi, aşa cum se arată în Figura 28.45.

Descoperirea vitaminei B12 a început odată cu descrierea involuntară de către Dr. Thomas Addison în 1855 a pacienţilor care sufereau de o anemie care a fost identificată mai târziu ca anemie pernicioasă.215 În urma dezvoltării rapide în descoperirea vitaminelor la începutul anilor 1900, s-a stabilit curând că o dietă bogată în ficat ar putea inversa efectele anemiei pernicioase, aşa cum a fost demonstrată în mod clar de Minot19. Murphy.216 Cu toate acestea, concentrarea şi identificarea vitaminei au fost lente, deoarece singurul test cunoscut pentru activitatea vitaminei B12 a fost inversarea anemiei pernicioase la pacienţii umani. Trecuseră aproape 30 de ani înainte ca Shorb217 să raporteze în 1947 că extractul de ficat era necesar pentru creşterea Lactobacillus lactis în proporţii similare cu cele găsite pentru a trata anemia pernicioasă. Cu un test ieftin şi rapid pentru activitatea vitaminei B12, forma cristalină a fost izolată şi raportată simultan doar 1 an mai târziu de Smith218 şi Ricks şi colab.219 care au sugerat denumirea de vitamina B12. Interesant este că conversia la cianocobalamină are loc în timpul procesului de purificare şi nu este forma naturală de

Figura 28.45 • Forme biologic active ale cobalaminei.

vitamina. Structura cianocobalaminei a fost anunţată simultan de Hodgkin şi colab.220 şi Bonnett şi colab.221 în 1955, iar sinteza completă a fost finalizată în 1972.222

Sinteza de novo a cobalaminei se găseşte numai în microorganisme. Prin urmare, cobalmina se găseşte în mod natural în procesele comerciale de fermentare a antibioticelor, cum ar fi cele ale Streptomyces griseus, Streptomyces olivaceus şi Streptomyces aureofaciens, precum şi în canalizarea, Milorganite şi altele. Unele dintre aceste fermentaţii furnizează o sursă comercială de vitamina B12. Animalele depind de sinteza de către flora intestinală sau, ca la om, de alimente de la animale care au consumat deja cobalamină. Sursele alimentare excelente sunt carnea, ouăle, lactatele, peştele şi crustaceele. Singurele produse vegetale dietetice care conţin vitamina sunt leguminoasele, din cauza simbiozei lor cu microorganismele, sau cele care au fost fortificate cu vitamina.

CHIMIE

Acestea sunt grupul cel mai complex de vitamine constând dintr-un miez de corină cu un atom central de cobalt cu stare de oxidare + 1, +2 sau +3. Miezul Corin are patru unităţi de pirol, dintre care două sunt ataşate direct, în timp ce celelalte sunt unite prin punţi de metilen. Din şase legături de coordonare de cobalt, patru sunt legate de azotul pirolic, iar a cincea este legată de unul dintre atomii de azot ai derivatului dimetilbenzimidazol care conţine riboză 3-fosfat şi aminoizopropanol legaţi printr-o legătură amidă de lanţul lateral al miezului corină. Al şaselea substituent al atomului de cobalt poate fi -CN, -OH, -CH3 sau o unitate 5'-deoxiadenozil (Fig. 28.45). În hidroxocobalamină, atomul de cobalt se află în starea de oxidare +3 şi se numeşte vitamina B12b (Co3+), care este redusă de flavoprotein reductază la forma de vitamina B12r (Co2+) şi apoi la forma de vitamina B12s (Co+), care este transformată în forma de metil coenzimă. Se crede că vitamina B12r (Co2+) este transformată în forma de adenozilcoenzimă de către acid cob(I)irinic a, c-diamidă adenoziltransferaza (EC 2.5.1.17) folosind ATP.

CINETICA

Cobalamina alimentară se leagă de proteine, dar este eliberată în stomac prin acţiunea proteazelor acide şi gastrice. Formele naturale primare sunt metilcobalamina, deoxiadenozilcobalamina şi hidroxocobalamina cu doar urme de cianocobalamină, care este procesată în mod similar, cu excepţia eliberării iniţiale din proteine. Cobalamina liberă se leagă apoi de transcobalamina (TC) I, numită şi haptocorină, care este o proteină de mare afinitate care leagă cobalamina, care se găseşte în toate fluidele corporale, inclusiv în saliva. Pe măsură ce cobalamina legată intră în intestinul subţire, proteazele pancreatice digeră TC I eliberând cobalamina liberă, care apoi se leagă de factorul intrinsec (IF), secretat în principal de celulele parietale ale mucoasei gastrice, formând un complex factor intrinsec-cobalamină (IF-CBL). În ileonul distal, IF-CBL se leagă de cubilină, cunoscută şi sub denumirea de receptor al factorului intrinsec de cobalamină (IFCR), pe suprafaţa luminală şi suferă endocitoză mediată de receptor. Intracelular, IF este scindat de enzima lizozimală,

catepsina L (EC 3.4.22.15), iar cobalamina liberă se leagă de TC II pentru a forma TC II-CBL, care este apoi eliberat în fluxul sanguin completând procesul de transcitoză. cianocobalamin reductază (elimină cianura) (EC 1.16.1.6) la hidroxocobalamină, care serveşte ca precursor imediat al coenzimelor derivate de cobalamină.

Aportul alimentar mediu de cobalamină este de 5 până la 30 ^g; cu toate acestea, doar 1 până la 2 ^g/masă sunt absorbite cel mai probabil din cauza saturaţiei transportului dependent de FI. Cantităţi mici de cobalamină pot fi absorbite şi prin difuzie pasivă; cu toate acestea, acest lucru este în mod normal insuficient pentru a preveni deficienţa, cu excepţia cazului în care dieta constă în cantităţi anormal de mari de alimente bogate în cobalamină, cum ar fi ficatul. Doar 1% dintr-o doză orală de cobalamină este absorbită la pacienţii cărora le lipseşte acidul gastric şi IF, ceea ce explică dozele mari, 1.000 până la 2.000 ^g (1-2 mg) pe zi, de vitamina B12 necesare în tratamentul oral al anemiei pernicioase.

În fluxul sanguin, cobalamina este legată nu numai de TC II, ci şi de haptocorrina plasmatică, care poate funcţiona în principal ca formă de stocare a cobalaminei. Absorbţia în celulele care au nevoie de cobalamină este mediată de receptor prin receptorii TC II-CBL (TC II-R). Jumătate din rezervele de cobalamină din organism se află în ficat în principal sub formă de adenozilcobalamină. Cobalamina este excretată în bilă şi suferă un ciclu enterohepatic utilizând IF pentru reabsorbţie. Acest lucru explică de ce deficienţa va apărea mai rapid la pacienţii cu malabsorbţie de cobalamină decât aportul alimentar inadecvat. Excesul de cobalamina este eliminat neschimbat în fecale şi urină.

BIOCHIMIE

În biosinteza coenzimelor derivate din cobalamină, cobaltul este redus de la o stare trivalentă la una monovalentă înainte ca liganzii anionici organici să fie ataşaţi la structură. Cele două tipuri de cobalamine care participă ca coenzime în metabolismul uman sunt adenozilcobalamina şi metilcobalamina. Aceste coenzime îndeplinesc funcţii vitale în izomerizarea metilmalonat-succinat şi în metilarea homocisteinei la metionină (Fig. 28.46).

S-a demonstrat că două enzime sunt dependente de cobalamină la om. Metilmalonil-CoA mutaza (EC 5.4.99.2) necesită 5'-deoxiadenozilcobalamină; acest sistem enzimatic catalizează transformarea metilmalonil-CoA în succinil-CoA, care este calea majoră a metabolismului propionil-CoA (Fig. 28.46). Aceasta este o reacţie de rearanjare mediată de radicali liberi, în care rolul cobalaminei este de a servi drept sursă de radicali liberi, prin clivajul omolitic al legăturii slabe Co-C, pentru extracţia atomilor de hidrogen. Propionil-CoA din metabolismul acizilor graşi cu lanţ impar trebuie procesat prin această cale la succinil-CoA pentru a intra în ciclul Krebs (acid citric) pentru a fi fie convertit în y-oxaloacetat, ducând la gluconeogeneză, fie oxidat aerob la CO2, cu producţie de ATP. Metilarea homocisteinei pentru a forma metionină necesită metilcobalamină şi este catalizată de

metionin sintază (EC 2.1.1.13), o transmetilază care necesită, de asemenea, 5-metil-PteGlun şi FAD redus. Aceasta lat-

Capitolul 28 • Reacţia vitaminelor 953 ter formează baza pentru anemie megaloblastică care rezultă fie din deficienţa de acid folic, fie din deficienţa de cobalamină şi mascarea deficienţei de cobalamină cu acid folic. Cititorul este referit la secţiunea despre vitamina B9 pentru o discuţie aferentă.

UTILIZĂRI TERAPEUTICE

Cea mai comună formă de deficit de cobalamină, cunoscută sub numele de anemie pernicioasă, este acum cunoscută a fi o tulburare autoimună care rezultă din distrugerea celulelor parietale. Acest lucru are ca rezultat o producţie insuficientă de acid gastric şi IF şi o malabsorbţie a cobalaminei. Alte cauze mai puţin frecvente ale absorbţiei insuficiente sunt hipoclorhidria, gastrectomia, rezecţia ileocecală, boala celiacă şi incompatibilităţile chimice cu medicamentele din mediul gastric. O deficienţă de cobalamină poate rezulta şi din deficienţe nutriţionale, cerinţe crescute, aşa cum se observă în timpul sarcinii, precum şi o dietă vegetariană strictă fără suplimente adecvate. Simptomele deficienţei de cobalamină rezultă în principal din leziuni nervoase potenţial ireversibile, care implică funcţionarea senzorială, motrică şi cognitivă şi anemie megaloblastică care poate fi confundată cu cea observată în deficienţa de folat. Capacitatea acidului folic de a inversa anemia megaloblastică observată în deficienţa de cobalamină, fără a afecta afectarea nervilor, este discutată în secţiunea Vitamina B9.

Cianocobalamina este forma cea mai frecvent utilizată în tratamentul deficitului de cobalamină; cu toate acestea, hidroxo-

cobalamina este la fel de eficientă. O tulburare genetică rară care are ca rezultat incapacitatea de a converti cianocobalamina în hidroxocobalamină este singurul caz cunoscut în care hidroxocobalamina ar fi tratamentul preferat.226 Hidroxocobalamina, dar nu şi cycanocobalamina, este de asemenea utilizată în tratamentul toxicităţii cianurilor. Administrarea de doze mari are ca rezultat conversia hidroxocobalaminei în cianocobalamină netoxică, reducând eficient nivelurile plasmatice de cianuri. În acest caz, pot fi necesare 5 până la 10 g de hidroxocobalamină IV, comparativ cu 1 mg/zi în anemia pernicioasă severă.

HIPERVITAMINOZA

Dozele de miligrame de cianocobalamină nu sunt în general asociate cu toxicitate, deşi au apărut rare reacţii alergice227 şi anafilactice228,229 şi diaree uşoară. Ca o dovadă suplimentară a siguranţei vitaminei B12, efectele adverse în urma utilizării hidroxocobalminei în tratamentul intoxicaţiei cu cianură, unde doza tipică este de 5 până la 10 g, au fost relativ uşoare.230

PRODUSE

Cianocobalamina, cea mai comună formă utilizată, este disponibilă sub formă de tablete orale şi sublinguale, precum şi pastile orale din numeroase surse sub diferite denumiri. Aceste produse conţin între aproximativ 50 şi 1.000 fxg de cianocobalamină. Cianocobalamina este disponibilă şi ca spray nazal pentru utilizare zilnică (CaloMist 25 ^g/acţionare) sau săptămânal (Nascobal 500 ^g/acţionare) şi ca injectabil pentru administrare intramasculară (IM) sau subcutanată profundă (SQ). Hidroxocobalamina este disponibilă sub formă de două fiole de 2,5 g (Cyanokit) pentru tratamentul intoxicaţiei cu cianură. Hidroxocobalamina este, de asemenea, disponibilă în forme de dozare orală şi injectabilă din numeroase surse sub diferite denumiri. Singurul avantaj al hidroxocobalaminei în tratamentul anemiei pernicioase ar fi la pacienţii care nu pot transforma cianocobalamina în hidroxocobalamină, ca urmare a unei tulburări genetice rare, aşa cum sa discutat anterior. Cianocobalamina şi hidroxocobalamina sunt, de asemenea, disponibile într-o serie de preparate multivitamine.

Vitamina C

Scorbut (din cuvântul francez scorbutus) a fost recunoscut ca o boală care afectează omenirea de mii de ani.231 Cu toate acestea, abia la începutul anilor 1500 nativii Americii de Nord au folosit ceaiuri preparate din ace de pin pentru a trata sau a preveni simptomele scorbutului fără a înţelege baza proprietăţilor lor curative. Citricele precum portocalele, lămâile şi limele au fost identificate ulterior ca tratamente la fel de eficiente. Doar în ultimii 100 de ani, deficienţa de vitamina C a fost identificată definitiv ca fiind cauza scorbutului. În 1932, Waugh şi King232,233 au izolat vitamina C cristalină din sucul de lămâie şi au arătat că este factorul antiscorbutic prezent în fiecare dintre aceste tratamente. Interesant este că într-o serie de lucrări publicate aproximativ în acelaşi timp234,235 Svirbely şi Szent-Gyorgyi236 au arătat că substanţa care acesta din urmă s-a cristalizat din ardei şi raportată cu 4 ani mai devreme era aceeaşi cu vitamina C şi nu cu acid hexuronic aşa cum sa propus iniţial. Structura şi formula chimică a vitaminei C au fost identificate în 1933 de Hirst şi colab.237 ca una dintr-o serie de posibile

izomeri tautomerici. Prima sinteza a vitaminei C a fost anuntata aproape simultan de Ault et al.238 si Reichstein239 in 1933. De atunci, ea a fost sintetizata in mai multe moduri diferite.

Vitamina C poate fi sintetizată de aproape toate organismele vii, plantele şi animalele; dar primatele, cobai, liliecii şi alte câteva specii nu pot produce această vitamină. Consensul este că organismelor care nu pot sintetiza vitamina C le lipseşte enzima microzomală hepatică L-gulonolactonă oxidază (1.1.3.8), care catalizează etapa terminală a procesului de biosinteză. Sato şi Udenfriend240 au rezumat studiile privind biosinteza vitaminei C la mamifere şi baza biochimică şi genetică a incapacităţii unor specii de a sintetiza vitamina. Deoarece oamenii sunt una dintre puţinele specii de animale care nu pot sintetiza vitamina C, aceasta trebuie să fie disponibilă ca componentă alimentară.

Sursele alimentare de acid ascorbic includ fructele (în special fructele citrice), legumele (în special ardeii) şi cartofii. Deşi sursele unor produse comerciale sunt măcesele şi citricele, majoritatea acidului ascorbic este preparat sintetic.

CHIMIE

Vitamina C este acum denumită în mod obişnuit acid ascorbic datorită caracterului său acid şi eficacităţii sale în tratamentul şi prevenirea scorbutului (scorbut). Caracterul acid se datorează celor doi hidroxili enolici; hidroxilul C3 are o valoare pKa de 4,1, iar hidroxilul C2 are o valoare pKa de 11,6. Toate activităţile biologice rezidă în acid L-ascorbic (Fig. 28.47); prin urmare, toate referirile la vitamina C, acid ascorbic, ascorbat şi derivaţii acestora se referă la această formă. Sarea de sodiu monobazică (Fig. 28.48) este forma obişnuită de sare.

CINETICA

Acidul ascorbic alimentar este uşor absorbit ca ascorbat şi dehidroascorbat prin difuzie facilitată, în timp ce ascorbatul poate fi absorbit şi prin transport activ. Dozele mari pot satura aceste sisteme, limitând cantităţile absorbite. Odată absorbit, este distribuit în toate ţesuturile şi transportat în celule prin aceleaşi mecanisme.241,242 Excesul de ascorbat este metabolizat în acid oxalic şi excretat prin rinichi (Fig. 28.49), care

CH2OH

C=O

HO-CH

Ch2oh

poate constitui baza pentru formarea pietrelor la rinichi în urma ingerării unor doze mari. Deşi oxalatul este principalul metabolit urinar (44%), ascorbatul nemodificat (20%) şi metabolitul intermediar 2,3 acid diketo-L-gulonic (20%) se găsesc şi în cantităţi apreciabile.242

BIOCHIMIE

Acidul ascorbic este un cofactor necesar pentru mai multe dioxigenaze importante, funcţionând ca donor de electroni în fiecare dintre aceste reacţii (Tabelul 28.12). Aceste dioxigenaze sunt implicate în hidroxilarea multor biomolecule importante în timpul

secvenţei lor sintetice, inclusiv colagen, hormoni peptidici, steroizi şi norepinefrină. Produsul oxidat rezultat, semidehidroascorbat (Fig. 28.50), poate fi redus înapoi la acid ascorbic prin citocrom-fe5 reductază (EC 1.6.2.2) sau tioredoxin-disulfură reductază (EC 1.8.1.9). Alternativ, două molecule de semihidroascorbat pot suferi o reacţie de disproporţionare, producând o moleculă de acid ascorbic şi o moleculă de dehidroascorbat. Acesta din urmă poate fi, de asemenea, transformat în acid ascorbic prin tioredoxin-disulfură reductază (EC 1.8.1.9) sau reducerea prin glutation care poate fi mediată enzimatic sau neenzimatic.242

UTILIZĂRI TERAPEUTICE

Vitamina C este indicată pentru tratamentul şi prevenirea deficienţelor cunoscute sau suspecte. Deşi scorbutul apare rar, este observat la vârstnici, sugari, alcoolici şi consumatori de droguri. Se crede că gama de simptome asociate cu scorbutul rezultă din formarea inadecvată a produselor reacţiilor enzimatice cheie pentru care ascorbatul este un

cofactor. Mai ales notabile sunt tulburările în formarea ţesutului conjunctiv ca urmare a efectelor asupra sintezei de colagen care duc la hemoragie, vindecarea slabă a rănilor şi defecte ale osului şi dentinei. Ascorbatul poate fi, de asemenea, utilizat pentru a îmbunătăţi absorbţia fierului nonhem sau a suplimentelor de fier. Acidul ascorbic (dar nu sarea de sodiu) a fost folosit istoric pentru a acidifica urina ca urmare a excreţiei de acid ascorbic nemodificat, deşi această utilizare a căzut în dizgraţie. De asemenea, ascorbatul creşte chelarea fierului de către deferoxamină, explicând utilizarea acestuia în tratamentul toxicităţii fierului. Cu toate acestea, utilizarea ascorbatului poate creşte, de asemenea, absorbţia fierului, ceea ce ar putea agrava toxicitatea iniţială a fierului şi, prin urmare, se recomandă prudenţă. De asemenea, este un adjuvant util în tratamentul methemoglobinemiei.

Acidul ascorbic este un agent reducător eficient şi antioxidant; deşi dozele zilnice necesare pentru a produce o activitate semnificativă in vivo (>1 g) sunt mult mai mari decât DZR (<100 mg). Deoarece se crede că stresul oxidativ stă la baza multor procese de boală, a existat un interes intens în utilizarea unor doze mari de vitamine antioxidante pentru a preveni sau trata boli care nu au legătură cu rolul lor de vitamine. Există numeroase studii care au examinat efectele suplimentării cu vitamina C în monoterapie sau în combinaţie cu alte vitamine şi minerale, totuşi singura concluzie care trebuie trasă este că nu există dovezi clare şi convingătoare că vitamina C este utilă în tratamentul sau prevenirea majorităţii bolilor majore. Evaluările sistematice nu au găsit dovezi pentru utilizarea generală în răceala comună, boli cardiovasculare în general, hipertensiune arterială, ateroscleroză, cancer, preeclampsie sau mortalitate generală.43,55,243,244.

HIPERVITAMINOZA

Dozele mari de vitamina C pot duce la efecte renale, osoase, hematologice şi gastrointestinale.46 Calculii renali din cauza oxalatului sau urat rezultă din excreţia renală

crescută a acestor compuşi în prezenţa dozelor mari de vitamina C. S-a observat o eliberare crescută de calciu şi fosfor din oase. Efectele hematologice includ absorbţia crescută a fierului nonhem fără creşteri semnificative ale rezervelor totale de fier din organism. Diareea, probabil rezultată dintr-un efect osmotic, a fost raportată după doze mari, iar tabletele de acid ascorbic care se depun în esofag pot provoca eroziune locală. În cele din urmă, sa demonstrat că acidul ascorbic interferează cu mai multe teste redox colorimetrice datorită capacităţii sale de a acţiona ca agent reducător.

PRODUSE

Acidul ascorbic este disponibil sub formă de tablete orale, capsule, pastile, cristale şi soluţii de la diverşi producători. Este disponibil şi ca soluţie injectabilă şi ca parte

de nenumărate combinaţii de multivitamine sub diverse denumiri. Acidul ascorbic este, de asemenea, disponibil sub formă de sare de sodiu într-o soluţie injectabilă şi ca ascorbat de calciu în tablete orale, granule şi pulbere. Aceste două săruri sunt, de asemenea, formulate într-un sortiment de combinaţii de multivitamine vândute sub diferite denumiri. Mai multe alte săruri de micronutrienţi ale acidului ascorbic, cum ar fi sarea de potasiu, sunt disponibile. Palmitatul de ascorbil (palmitatul de acid ascorbic 6) este esterul acidului palmitic C6 al acidului ascorbic (vezi Fig. 28.51). Acest ester al acidului ascorbic este o formă solubilă în grăsimi care eliberează acid ascorbic în tractul digestiv după hidroliza legăturii esterice. Palmitatul de ascorbil a fost folosit şi în preparate topice menite să protejeze pielea de radiaţiile UV sub premisa că proprietăţile antioxidante,

într-un mod similar cu utilizarea orală a acidului ascorbic, s-ar adăuga la efectele protectoare. Cu toate acestea, există dovezi că utilizarea sa în aceste preparate poate duce de fapt la o deteriorare sporită a pielii.245

Enumeraţi vitaminele solubile în grăsimi, vitaminele solubile în apă şi vitaminele din complexul B.

Explicaţi diferenţa dintre îmbogăţire şi fortificare.

Cum funcţionează majoritatea vitaminelor? Cum altfel ar putea funcţiona unele vitamine?

Ce vitamina este implicata in buna functionare a ochiului si cum este implicata? Aţi recomanda acid retinoic (Tretinoin) pentru tratamentul deficienţei acestei vitamine? Explicaţi-vă raţionamentul.

Vitamina A este foarte toxică în doze mari, dar carotenoizii de provitamina A nu sunt. Explicaţi această diferenţă.

Ce vitamine pot fi produse la om şi cum sunt sintetizate?

Explicaţi producţia de vitamina D mediată de lumina soarelui în piele folosind structuri atunci când este cazul. Lumina excesivă a soarelui produce niveluri toxice de vitamina D?

Ce sunt tocolele? Cercetătorii au arătat că toate formele de tocoli sunt absorbite în mod egal din intestin, totuşi a-tocoferolul se găseşte în circulaţie în cantităţi mai mari. De ce?

Care două vitamine sunt absorbite prin SMVT şi se pot inhiba competitiv una pe cealaltă?

Care este o formă severă de leziuni neurologice centrale, cu o rată mare de mortalitate, observată la alcoolici din cauza unei deficienţe severe de vitamine? Denumiţi vitamina.

Au fost găsite rezultate controversate cu utilizarea vitaminei E în bolile cardiovasculare. Explicaţi cel puţin un posibil motiv chimic pentru această controversă.

Vitamina C este o vitamina antioxidanta. Explicaţi modul în care utilizarea fără discernământ a dozelor mari poate duce la efecte renale, osoase, hematologice şi gastrointestinale.

Explicaţi rolul vitaminei K în formarea proteinelor Gla. Enumeraţi rolurile biochimice cunoscute ale proteinelor Gla.

Ce vitamine au rol în mineralizarea oaselor?

Explicaţi modul în care leucovorin poate trata supradozele de metotrexat şi alţi inhibitori DHFR, în timp ce acidul folic este ineficient.

Care este pericolul tratării empirice a anemiei megaloblastice cu acid folic?

Care este scopul fortificării alimentelor cu acid folic şi ce alimente necesită fortificare?

Niacina este folosită fără legătură cu activitatea sa vitaminică pentru ce tulburare cardiovasculară? Aţi recomanda niacinamidă în loc de niacină pentru această utilizare deoarece provoacă mai puţine efecte secundare?

Care este forma majoră de vitamina B6 care participă la reacţiile enzimatice? Care formă este excretată prin urină? Care alte forme de vitamina B6 sunt cunoscute ca forme active deoarece pot fi interconvertite în forma majoră utilizată în reacţiile enzimatice? Enumeraţi tipurile de reacţii cocatalizate de vitamina B6.

Ce este anemia pernicioasă şi care este cauza? Ce formă chimică a vitaminei deficitare este cel mai frecvent administrată pentru a trata anemia pernicioasă? Când este acesta formularul de utilizat?

REFERINȚE

Panelul NIH privind starea științei: Ann. Intern. Med. 145:64-371,

2006.

Funk, CJ: Physiol. 43:395-400, 1911.

Funk, CJ: State Med. 20:341-368, 1912.

Hopkins, FG: J. Physiol. 44:425-460, 1912.

McCollum, E. V. și Davis, MJ: Biol. Chim. 15:167-175, 1913.

McCollum, E. V. și Davis, MJ: Biol. Chim. 19:245-250, 1914.

McCollum, E. V. și Davis, MJ: Biol. Chim. 20:641-658, 1915.

McCollum, E. V. și Davis, MJ: Biol. Chim. 21:179-182, 1915.

McCollum, EV și Kennedy, CJ: Biol. Chim. 24:491-502, 1916.

Drummond, JC: Biochim. J. 13:77-80, 1919.

Drummond, JC: Biochim. J. 14:660, 1920.

Jansen, BC: Nature 135:267, 1935.

Titlul 21 Codul regulamentelor federale, pct.101.9 2007.

Otten, JJ, Hellwig, JP și Meyers, LD (eds.): Aporturi de referință dietetice: Ghidul esențial pentru cerințele nutriționale. Washington DC: The National Academies Press, 2006, pp. 10-12.

King, JC, și Garza, C.: Food Nutr. Taur. 28:S3-S12, 2007.

Karrer, P., Morf, R. și Schopp, K.: Helv. Chim. Acta 14:1036-1040, 1931.

Heilbron, IM și Morton, RA: Biochem. J. 26:1194-1196, 1932.

Isler, O., Huber, W., Ronco, A., și colab.: Helv. Chim. Acta 30:1911-1927, 1947.

Wald, G.: Science 162:230-239, 1968.

Comisia IUPAC-IUB pentru Nomenclatură Biochimică: Pure Appl. Chim. 55:721-726, 1983.

Liebecg, C.: Eur. J. Biochim. 247:733-739, 1997.

Blomhoff, R.: Nutr. Rev. 52(2 Pt 2):S13-S23, 1994.

Blomhoff, R., Green, MH, Green, JB, şi colab.: Physiol. Rev. 71:951-990, 1991.

Harrison, EH: Ann. Rev. Nutr. 25:87-103, 2005.

Wolf, G.: Nutr. Apoc. 49:1-12, 1991.

Kloer, DP şi Schulz, GE: Cell. Mol. Life Sci. 63:2291-2303,

2007.

Lindqvist, A. şi Andersson, SJ: Biol. Chim. 277:23942-23948,

2002.

Biesalski, HK, Chichili, GR, Frank, J., şi colab.: Vitam. Horm. 75:117-130, 2007.

Kiefer, C., Hessel, S., Lampert, JM, şi colab.: J. Biol. Chim. 276:14110-14116, 2001.

Blomhoff, R., Green MH, Berg T., şi colab.: Science 250:399-404,

1990.

Norum, KR şi Blomhoff, R.: Am. J. Clin. Nutr. 56:734-744, 1992.

Senoo, H., Kojima, N. şi Sato, M.: Vitam. Horm. 75:131-159, 2007.

Wolf, G.: Physiol. Rev. 64:873-937, 1984.

Lamb, TD şi Pugh, EN: Prog. Retina Ochi Res. 23:307-380,

2004.

Imanishi, Y., Lodowski, KH şi Koutalos, Y.: Biochemistry 46:9674-9684, 2007.

Blomhoff, R. şi Blomhoff, HK: Neurobiol. 66:606-630, 2006.

Brtko, J. şi Thalhamer, J.: Curr. Farmacia. Des. 9:2067-2077, 2003.

Desvergne, B.: Vitam. Horm. 75:1-32, 2007.

Murphy, KA, Quadro, L. şi White, LA: Vitam. Horm. 75:33-67, 2007.

West, KP, Jr.: Food Nutr. Taur. 24:S78-S90, 2003.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii: Rujeola. Fişa nr. 286. ianuarie

2007.

Kanofsky, JR, şi Sima, PD: J. Photocem. Fotobiol. B 87:124-129, 2007.

Grupul operativ pentru servicii preventive din SUA: Ann. Intern. Med. 139:51-55,

2003.

Fairfield, KM şi Fletcher, RH: JAMA 287:3116-3126, 2002.

DiPalma, JR, şi Ritchie, DM: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 17:133-148, 1977.

Penniston, KL şi Tanumihardjo, SA: Am. J. Clin. Nutr. 83:191-201, 2006.

Meyers, DG, Maloley, PA şi Weeks, D.: Arch. Intern. Med. 156:925-935, 1996.

Bendich, A. şi Langseth, L.: Am. J. Clin. Nutr. 49:358-371, 1989.

Melhus, H., Michaelsson, K., Kindmark, A., şi colab.: Ann. Intern. Med. 129:770-778, 1998.

Lammer, EJ, Chen, DT, Hoar, RM, et al.: N. Engl. J. Med. 313:837-841, 1985.

Rothman, KJ, Moore, LL, Singer, MR, şi colab.: N. Engl. J. Med. 21:1369-1373, 1995.

Jenkins, KJ, Correa, A., Feinstein, JA, şi colab.: Circulation 115:2995-3014, 2007.

Diplock, AT: Am. J. Clin. Nutr. 62:1510S-1516S, 1995.

Micozzi, MS, Brown, ED, Taylor, PR şi colab.: Am. J. Clin. Nutr. 48:1061-1064, 1988.

Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, LL, şi colab.: JAMA 297:842-857, 2007.

Mellanby, E. şi Cantag, MD: Lancet 196:407-412, 1919.

Huldschinsky, K.: Dtsch. Med. Wochenschr. 45:712-713, 1919.

Funk, C. şi Dubin, HE: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 19:15-16, 1921.

McCollum, EV, Simmonds, N. şi Becker, JE: J. Biol. Chim. 53:293-312, 1922.

Lythgoe, B., Nambudiry, ME şi Tideswell, J.: Tetrahedron Lett. 18:3685-3688, 1977.

Comisia IUPAC-IUB pentru Nomenclatură Biochimică: Pure Appl. Chim. 54:1511-1516, 1982.

van den Berg, H.: Eur. J. Clin. Nutr. 51:S76-S79, 1997.

Saarem, K., Bergseth, S., Oftebro, H., şi colab.: J. Biol. Chim. 259:10936-10940, 1984.

Yagci, A., Werner, A., Murer, H., şi colab.: Pflugers Arch. 422:211-216, 1992.

Holick, MF: J. Invest. Dermatol. 77:51-58, 1981.

Bikle, DD: Sci. Med. 2:58-67, 1995.

DeLuca, HF: Nutr. Astăzi 28:6-11, 1993.

Makin, G., Lohnes, D., Byford, V., şi colab.: Biochem. J. 262:173-180, 1989.

Reddy, GS şi Tserng, KY: Biochemistry 28:1763-1769, 1989.

Nagpal, S., Na, S. şi Rathnachalam, R.: Endocrin. Rev. 26:662-687, 2005.

Ingraham, BA, Bragdon, B. şi Nohe, A.: Curr. Med. Res. Opinează. 24:139-149, 2008.

Melamed, ML, Michos, ED, Post, W., şi colab.: Arch. Intern. Med. 168:1629-1637, 2008.

Dawson-Hughes, B., Heaney, RP, Holick, MF, şi colab.: Osteoporose Int. 16:713-716, 2005.

Beer, T. şi Myrthue, A.: Anticancer Res. 26:2647-2651, 2006.

Freedman, DM, Looker, AC, Chang, SC şi colab.: J. Natl. Cancer Inst. 99:1594-1602, 2007.

Wang, TJ, Pencina, MJ, Booth, SL, et al.: Circulation 117:503-511, 2008.

Lind, L., Hanni, A., Lithell, H., şi colab.: Am. J. Hipertens. 8:894-901,

1995.

van de Kerkhof, PC: Skin Pharmacol. Aplic. Skin Physiol. 11:2-10, 1998.

Fraser, DR: Lancet 345:104-107, 1995.

Hathcock, JN, Shao, A., Vieth, R., şi colab.: Am. J. Clin. Nutr. 85:6-18, 2007.

Evans, HM şi Bishop, KS: Science 56:650-651, 1922.

Sigur, B.: J. Biol. Chim. 58:693-709, 1924.

Evans, HM, Emerson, OH, şi Emerson, GA: J. Biol. Chim. 113:319-332, 1936.

Fernholz, E.: J. Am. Chim. Soc. 60:700-705, 1938.

Karrer, P., Fritzsche, H. şi Ringier, BH: Helv. Chim. Acta 21:820-825, 1938.

Comisia mixtă IUPAC-IUB pentru Nomenclatură Biochimică: Pure Appl. Chim. 54:1507-1510, 1982.

Demole, V., Isler, O., Ringier, BH, şi colab.: Helv. Chim. Acta 22:65-68, 1939.

Karrer, P. şi Bussmann, G.: Helv. Chim. Acta 23:1137-1138, 1940.

Rigotti, A.: Mol. Aspecte Med. 28:423-436, 2007.

Borel, P., Pasquier, B., Armand, M., şi colab.: Am. J. Physiol. Test gastro-intestinal. Ficat Physiol. 280:G95-G103, 2001.

Leonard, SW, Good, CK, Gugger, ET, şi colab.: Am. J. Clin. Nutr. 79:86-92, 2004.

Mustacich, DJ, Bruno, RS şi Traber, MG: Vitam. Horm. 76:1-21, 2007.

van Haaften, RI, Evelo, CT, Haenen, GR, et al.: Biochem. Pharmacol. 61:715-719, 2001.

Moore, AN şi Ingold, KU: Free Rad. Biol. Med. 22:931-934, 1997.

Sylvester, PW: Vitam. Horm. 76:329-355, 2007.

Sen, CK, Khanna, S., Rink, C., şi colab.: Vitam. Horm. 76:203-261, 2007.

Bieri, JG, şi Farrell, PM: Vitam. Horm. 34:31-75, 1976.

Sesso, HD, Buring, JE, Christen, WG şi colab.: JAMA 300:2123-2133, 2008.

Christen, S., Woodall, AA, Shigenaga, MK, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 94:3217-3222, 1997.

Slatore, CG, Littman, AJ, Au, DH şi colab.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 177:524-530, 2008.

Neuzil, J., Tomasetti, M., Zhao, Y., şi colab.: Mol. Pharmacol. 71:1185-1199, 2007.

Dam, H.: Biochim. Z. 215:475-492, 1929.

Dam, H.: Biochim. J. 29:1273-1285, 1935.

MacCorquodale, DW, Cheney, LC, Binkley, SB, şi colab.: J. Biol. Chim. 31:357-370, 1939.

Jackman, LM, Ruegg, R., Ryser, G., şi colab.: Helv. Chim. Acta 48:1332-1349, 1965.

Comisia IUPAC pentru Nomenclatura Chimiei Biologice: J. Am. Chim. Soc. 82:5575-5584, 1960.

Comisia IUPAC-IUB pentru Nomenclatură Biochimică: Pure Appl. Chim. 38:439-447, 1974.

Shearer, MJ, Barkhan, P. şi Webster, GR: Br. J. Haematol. 18:297-308, 1970.

Gijsbers, BL, Jie, KG şi Vermeer, C.: Br. J. Nutr. 76:223-229, 1996.

Shearer, MJ, Bach, A. şi Kohlmeier, M.: J. Nutr. 126:1181S-1186S, 1996.

Kohlmeier, M., Salomon, A., Saupe, J., şi colab.: J. Nutr. 126:1192S-1196S, 1996.

Esmon, CT, Sadowski, JA şi Suttie, JW: J. Biol. Chim. 250:4744-4748, 1975.

Stenflo, J., Fernlund, P., Egan, W., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci.

SUA 71:2730-2733, 1974.

Nelsestuen, GL, Zytkovicz, TH şi Howard, JB: J. Biol.

Chim. 249:6347-6350, 1974.

Sokoll, LJ şi Sadowski, JA: Am. J. Clin. Nutr. 63:566-573,

1996.

Suttie, JW: FASEB J. 7:445-452, 1993.

Olson, RE şi Suttie, JW: Vitam. Horm. 35:59-108, 1977.

Dowd, P., Ham, SW şi Geib, SJ: J. Am. Chim. Soc. 113:7734-7743, 1991.

Dowd, P., Ham, SW şi Hershline, R.: J. Am. Chim. Soc. 114:7613-7617, 1992.

Dowd, P., Hershline, R., Ham, SW, şi colab.: Science 269:1684-1691, 1995.

Stenflo, J.: Semin. Tromb. Hemost. 10:109-121, 1984.

van Hinsbergh, VW, Bertina, RM, van Wijngaarden, A., şi colab.: Blood 65:444-451, 1985.

Castoldi, E. şi Hackeng, TM: Curr. Opinează. Hematol. 15:529-36,

2008.

Vasse, M.: J. Thromb. Haemost. 100:548-556, 2008.

Bugel, S.: Vitam. Horm. 78:393-416, 2008.

Stafford, DW: J. Thromb. Haemost. 3:1873-1878, 2005.

Nakano, T., Higashino, K., Kikuchi, N., şi colab.: J. Biol. Chim. 270:5702-5705, 1995.

Bellido-Martin, L., şi de Frutos, PG: Vitam. Horm. 78:185-209,

2008.

Arai, H., Nagai, K. şi Doi, T.: Vitam. Horm. 78:375-392, 2008.

Mizuta, T., and Ozaki, I.: Vitam. Horm. 78:435-442, 2008.

Mizuta, T., Ozaki, I., Eguchi, Y., şi colab.: Cancer 106:867-872,

2006.

Kulman, JD, Harris, JE, Haldeman, BA, şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. SUA 94:9058-9062, 1997.

Kulman, JD, Harris, JE, Xie, L., şi colab.: Proc. Natl. Acad. Sci.

SUA 98:1370-1375, 2001.

Comitetul pentru făt şi nou-născut: Pediatrie 112:191-192, 2003.

Declarație de politică Publicații AAP reafirmate, mai 2006: Pediatrics 118:1266, 2006.

Emmett, AD, și Luros, GO: J. Biol. Chim. 43:265-286, 1920.

Goldberger, J. și Lillie, RD: Public Health Rep. 41:1025-1029, 1926.

Comisia IUPAC-IUB pentru Nomenclatură Biochimică: J. Biol.

Chim. 241:2987-2994, 1966.

Jansen, BC și Donath, WF: Proc. K. Ned. Akad. Umed. 29:1389-1400, 1926.

Williams, RR, și Cline, JK: J. Am. Chim. Soc. 58:1504-1505, 1936.

Said, HM, și Mohammed, ZM: Curr. Opinează. Gastroenterol. 22:140-146, 2006.

Gregory, JF: Eur. J. Clin. Nutr. 53 (Suppl 1): S34-S37, 1997.

Frank, RA, Leeper, FJ și Luisi, BF: Cell. Mol. Life Sci. 64:892-905, 2007.

Neufeld, EJ, Fleming, JC și Tartaglini, E.: Blood Cells Mol. Dis. 27:135-138, 2001.

Singleton, CK și Martin, PR: Curr. Mol. Med. 1:197-207,

2001.

Kuhn, R., Gyorgy, P. și Wagner-Jauregg, T.: Naturwiss. 21:560-561, 1933.

Karrer, P., Schopp, K. și Benz, F.: Helv. Chim. Acta 18:426-429, 1935.

A spus, HM: Ann. Rev. Physiol. 66:419-446, 2004.

Bates, CJ: Eur. J. Clin. Nutr. 51 (Supliment 1): S38-S42, 1997.

Puterile, HJ: Am. J. Clin. Nutr. 77:1352-1360, 2003.

Funk, C.: J. Physiol. 46:173-179, 1913.

Goldberger, J. și Wheeler, GA: Public Health Rep. 43:172-217, 1928.

Elvehjem, CA, Madden, RJ, Strong, FM și colab.: J. Am. Chim. Soc. 59:1767-1768, 1937.

Fouts, PJ, Helmer, OM, Lepkovsky, S. și colab.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 37:405-406, 1937.

van den Berg, H.: Eur. J. Clin. Nutr. 51 (Suppl 1): S64-S65, 1997.

Nabokina, SM, Kashyap, ML și Said, HM: Am. J. Physiol. Fiziol celular. 289:C97-C103, 2005.

Altschul, R., Hoffer, A. și Stephen, JD: Arch. Biochim. Biophys. 54:558-559, 1955.

Kamanna, VS și Kashyap, ML: Am. J. Cardiol. 101:20B-26B, 2008.

Gille, A., Bodor, ET, Ahmed, K., şi colab.: Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 48:79-106, 2008.

McKenney, JM, Proctor, JD, Harris, S., şi colab.: JAMA 271:672-677, 1994.

Alhadeff, L., Gualtieri, CT, şi Lipton, M.: Nutr. Apoc. 42:33-40, 1984.

Alsheikh-Ali, AA şi Karas, RH: Am. J. Cardiol. 101 (Supliment): 9B-13B, 2008.

Carter, CW, Kinnersley, HW şi Peters, RA: Biochem. J. 24:1844-1851, 1930.

Williams, RJ, Lyman, CM, Goodyear, GH, şi colab.: J. Am. Chim. Soc. 55:2912-2927, 1933.

Williams, RJ şi Major, RT: Science 91:246, 1940.

van den Berg, H.: Eur. J. Clin. Nutr. 51:S62-S63, 1997.

Prasad, PD şi Ganapathy, V.: Curr. Opinează. Clin. Nutr. Metab. Care 3:263-266, 2000.

Spry, C., Kirk, K. şi Saliba, KJ: FEMS Microbiol. Apoc. 32:56-106, 2008.

Fry, PC, Fox, HM, şi Tao, HG: J. Nutr. Sci. Vitaminol. 22:339-346, 1976.

Tahiliani, AG şi Beinlich, CJ: Vitam. Horm. 46:165-228,

1991.

Gyorgy, P.: Nature 133:498-499, 1934.

Lepkovsky, S.: Science 87:169-170, 1938.

Gyorgy, P.: J. Am. Chim. Soc. 60:983-984, 1938.

Keresztesy, JC, şi Stevens, JR: J. Am. Chim. Soc. 60:1267-1268, 1938.

Stiller, ET, Keresztesy, JC şi Stevens, JR: J. Am. Chim. Soc. 61:1237-1242, 1939.

Stiller, ET, Keresztesy, JC şi Stevens, JR: J. Am. Chim. Soc. 61:1242-1244, 1939.

Harris, SA şi Folkers, K.: J. Am. Chim. Soc. 61:1245-1247, 1939.

Gyorgy, P. şi Eckhardt, RE: Nature 144:512, 1939.

Snell, EE, Guirard, BM şi Williams, RJ: J. Biol. Chim. 143:519-530, 1942.

Comisia IUPAC-IUB pentru Nomenclatură Biochimică: Pure Appl. Chim. 33:445-452, 1973.

Gregory, JF: Eur. J. Clin. Nutr. 51 (Suppl 1): S43-S48, 1997.

Said, HM, Ortiz, A. şi Ma, TY: Am. J. Physiol. Fiziol celular. 285:C1219-C1225, 2003.

Bender, DA: Eur. J. Clin. Nutr. 43:289-309, 1989.

Spinneker, A., Sola, R., Lemmen, V., şi colab.: Nutr. Hosp. 22:7-24,

2007.

Coburn, SP: Ann. NY Acad. Sci. 585:76-85, 1990.

Snell, E.: Vitam. Horm. 16:77-125, 1958.

Percudani, R., and Peracchi, A.: EMBO Rep. 4:850-854, 2003.

Ink, SL şi Henderson, LM: Ann. Rev. Nutr. 4:455-470, 1984.

Schaumburg, H., Kaplan, J., Windebank, A., şi colab.: N. Engl. J. Med. 309:445-448, 1983.

Parry, GJ şi Bredesen, DE: Neurology 35:1466-1468, 1985.

Kogl, F. şi Tonnis, B.: Z. Physiol. Chim. 242:43-73, 1936.

du Vigneaud, V., Melville, DB, Folkers, K., şi colab.: J. Biol. Chim. 146:475-485, 1942.

Staggs, CG, Sealey, WM, McCabe, BJ şi colab.: J. Food Compost. Anal. 17(6):767-776, 2004.

Marquet, A., and Bui, BT: Vitam. Horm. 61:51-101, 2001.

Zempleni, J. şi Mock, D.: J. Nutr. 129:494S-497S, 1999.

Attwood, PV şi Wallace, JC: Acc. Chim. Res. 35:113-120,

2002.

Gravel, RA şi Narang, MA: J. Nutr. Biochim. 16:428-431,

2005.

Mock, DM, Baswell, DL, Baker, H., şi colab.: Ann. NY Acad. Sci. 447:314-334, 1985.

Scott, D.: Acta Med. Scand. 162:69-70, 1958.

Comisia mixtă IUPAC-IUB pentru Nomenclatură Biochimică: Pure Appl. Chim. 59:833-836, 1987.

Mitchell, HK, Snell, EE şi Williams, RJ: J. Am. Chim. Soc. 63:2284, 1941.

Pfiffner, JJ, Binkley, SB, Bloom, ES, şi colab.: Science 97:404-405, 1943.

Angier, RB, Booth, JH, Hutchings, BL, şi colab.: Science 103:667-669, 1946.

Titlul 21 Codul regulamentelor federale, pct. 136, 137, 139, 2007.

Choumenkovitch, SF, Selhub, J., Wilson, PW, şi colab.: J. Nutr. 132:2792-2798, 2002.

Dietrich, M., Brown, C. şi Block, G.: J. Am. col. Nutr. 24:266-274, 2005.

Gangjee, A., Jain, HD şi Kurup, S.: Anticancer Agents Med. Chim. 7:524-542, 2007.

Comitetul ACOG pentru Buletine de Practică: Obstet. Ginecol. 102:203-213, 2003.

Pitkin, RM: Am. J. Clin. Nutr. 85:285S-288S, 2007.

Wang, X., Qin, X., Demirtas, H., şi colab.: Lancet 1876-1882, 2007.

Bazzano, LA, Reynolds, K., Holder, KN, şi colab.: JAMA 296:2720-2726, 2006.

Kim, Y.: Mol. Nutr. Alimentare Res. 51:267-292, 2007.

Hunter, R., Barnes, J., Oakeley, HF, şi colab.: Lancet 1(7637):61-63, 1970.

Comisia IUPAC-IUB pentru Nomenclatură Biochimică: Pure Appl. Chim. 48:495-502, 1976.

Addison, T.: Despre efectele constituţionale şi locale ale bolii capsulelor suprarenale. Londra, Samuel Highley, 1955.

Minot, GR şi Murphy, WP: JAMA 87:470-476, 1926.

Shorb, MS: J. Biol. Chim. 169:455-456, 1947.

Smith, EL: Nature 161:638-639, 1948.

Rickes, EL, Brink, NG, Koniuszy, FR, şi colab.: Science 107:396-397, 1948.

Hodgkin, DC, Pickworth, J., Robertson, JH, şi colab.: Nature 176:325-328, 1955.

Bonnett, R., Cannon, JR, Johnson, AW, şi colab.: Nature 176:328-330, 1955.

Woodward, RB: Pure Appl. Chim. 33:145-178, 1973.

Seetharam, B.: Annu. Rev. Nutr. 19:173-195, 1999.

Okuda, K.: J. Gastroenterol. Hepatol. 14:301-308, 1999.

Scott, JM: Eur. J. Clin. Nutr. 51 (Suppl 1): S49-S53, 1997.

Cooper, BA şi Rosenblatt, DS: Ann. Rev. Nutr. 7:291-320, 1987.

Bigby, M., Jick, S., Jick, H., şi colab.: JAMA 256:3358-3363, 1986.

Ugwu, C.: Age Aging 10:196-197, 1981.

Hovding, G.: Br. Med. J. 3:102, 1968.

Shepherd, G.: Ann. Pharmacother. 42:661-669.

Carpenter, KJ: Istoria scorbutului şi a vitaminei C, New Rochelle, NY, Cambridge University Press, 1986.

King, CG şi Waugh, WA: Science 75:357-358, 1932.

Waugh, WA, şi King, CG: J. Biol. Chim. 97:325-331, 1932.

Svirbely, JL, şi Szent-Gyorgyi, A.: Biochem. J. 26:865-870, 1932.

Svirbely, JL, şi Szent-Gyorgyi, A.: Biochem. J. 27:279-285, 1933.

Szent-Gyorgyi, A.: Biochim. J. 22:1387-1409, 1928.

Hirst, EL: J. Soc. Chim. Ind. 2:221-222, 1933.

Ault, RG, Baird, DK, Carrington, HC, şi colab.: J. Chem. Soc. 1419-1423, 1933.

Reichstein, T., Grussner, A. şi Oppenauer, R.: Helv. Chim. Acta 16:1019-1033, 1933.

Sato, P. şi Udenfriend, S.: Vitam. Horm. 36:33-52, 1978.

Wilson, JX: Ann. Rev. Nutr. 25:105-25, 2005.

Linster, CL şi Schaftingen, EV: FEBS J. 274:1-22, 2007.

Douglas, RM, Hemilă, H., Chalker, E., et al.: Vitamina C pentru prevenirea şi tratarea răcelii comune (Revista Cochrane). În Biblioteca Cochrane, numărul 3, 2007.

Rodrigo, R., Guichard, C. şi Charles, R.: Fundam. Clin. Pharmacol. 21:111-127, 2007.

Meves, A., Stock, SN, Beyerle, A., et al.: J. Invest. Dermatol. 119:1103-1108, 2002.

LECTURĂ SELECTATĂ

Otten, JJ, Hellwig, JP şi Meyers, LD (eds.): Aporturi de referinţă dietetice: Ghidul esenţial pentru cerinţele nutriţionale. Washington DC, The National Academies Press, 2006.

Block, JH: Vitamine. În Abraham, DJ (ed.). Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery, a 6-a ed. Hoboken, John Wiley and Sons, Inc. 2003, pp. 359-420.

Leid, M.: Retinoizi. În Abraham, DJ (ed.). Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery, a 6-a ed. Hoboken, John Wiley and Sons, Inc. 2003, pp. 317-358.

O introducere în medicina

Chimia ierburilor

JOAN M. BEALE, JR.

Potrivit Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, aproximativ 80% din populaţia lumii foloseşte medicamente pe bază de plante ca parte a rutinei normale de asistenţă medicală.1 Statele Unite nu fac excepţie. În Statele Unite, medicamentele pe bază de plante reprezintă segmentul cu cea mai rapidă creştere al comerţului cu farmacii.2 Automedicaţia cu plante medicinale se întinde pe toate nivelurile educaţionale şi de prosperitate. Cetăţenii în vârstă, precum şi persoanele tinere, conştiente de sănătate, folosesc ierburi într-un ritm incredibil. Motivele pentru utilizarea plantelor sunt multe şi cu siguranţă nu pot fi enumerate pe deplin aici. Posibil, utilizatorii de plante doresc să-şi asume controlul asupra propriilor nevoi de îngrijire a sănătăţii. Poate că sistemul de asistenţă medicală mare, „impersonal" este neplacut pentru mulţi, iar aceştia apelează la medicamente pe bază de plante ca alternativă. Pacienţii se pot simţi înstrăinaţi de medicii din ce în ce mai ocupaţi, care au mai puţin timp de petrecut cu ei şi pot apela la medicamente pe bază de plante pentru că simt că pot obține un anumit control.

Evident, dacă oamenii vor folosi plantele medicinale ca parte a rutinei lor de îngrijire a sănătăţii, trebuie să afle despre ierburi şi ce fac. Nu există nicio îndoială că un factor major care afectează utilizarea plantelor medicinale este publicitatea care vizează cu succes populaţii specifice, cum ar fi tânărul profesionist sau vârstnicii. O astfel de publicitate este o simplă pseudoştiinţă, dar strălucirea ei este un mare factor de atracţie. Reclamele pe bază de plante transmit adesea o atitudine conform căreia auto-medicaţia este sigură şi eficientă, iar acest lucru îi face pe oameni să se simtă bine şi ca şi cum nu ar avea nevoie de medicul care tocmai le-a văzut timp de 5 minute. De asemenea, oamenii tind să creadă că produsele naturale sunt în mod inerent mai bune decât medicamentele sintetice. Medicamentele naturale conţin cumva „forţa vitală" care le va îmbunătăţi sănătatea. Aceasta este de fapt o credinţă în principiul vitalismului, pe care Wohler l-a infirmat în 1828.3 Tyler pune această problemă în termeni clari: „Dacă vine într-o folie termocontractabilă, cutie sigilată cu siguranţă sau o sticlă cu capac protejat pentru copii, nu este recoltată proaspăt de pe pământ. Este un produs industrial manufacturat, indiferent de câte ori etichete vor împodobi eticheta. „natura.""4

Cu siguranţă, costul asistenţei medicale nu poate fi trecut cu vederea atunci când se iau în considerare motivele interesului pentru formele alternative de medicină. Majoritatea medicamentelor pe bază de plante sunt mult mai puţin costisitoare decât medicamentele eliberate pe bază de reţetă. Există totuşi pericol în auto-medicaţia cu medicamente pe bază de plante. Vechea zicală potrivit căreia „cel care încearcă să se autodiagnostiqueze are un prost pentru medic" devine foarte potrivită cu plantele medicinale. Când se eliberează medicamente pe bază de reţetă, un pacient are acces la informaţiile disponibile de la medic

sau farmacist. Acest lucru nu este adesea cazul medicamentelor pe bază de plante. În Statele Unite, pregătirea profesioniştilor din domeniul sănătăţii în utilizarea medicamentelor pe bază de plante a fost aproape inexistentă de ani de zile. Prin urmare, utilizatorii de plante sunt lăsaţi la dispoziţiile lor în ceea ce priveşte alegerea, siguranţa şi calitatea plantei alese.

O ASPECTE ISTORICE

Până în 18825, mai multe medicamente au fost monografiate şi descrise în Farmacopeea Statelor Unite (USP). Ginseng, de exemplu, a fost în mod clar caracterizat ca un medicament şi ar putea fi etichetat şi descris pacienţilor ca atare. Astăzi, Food and Drug Administration (FDA) numeşte ginseng, în mod legal, un „aliment pentru consumul de băuturi". În afara Statelor Unite, este obişnuit să se găsească ginseng recomandat pentru multe afecţiuni medicale diferite.6 La vremea USP din 1882 şi la începutul anilor 1900, farmaciştii erau bine instruiţi în utilizarea, prepararea şi eliberarea plantelor şi puteau sfătui pacienţii cu privire la alegerea lor pe bază de plante. Acesta nu este întotdeauna cazul astăzi.

Eforturile complicate de reglementare care au început în 1906 şi continuă astăzi sunt bine descrise de Tyler.7 Un grup de ierburi au fost respins de Legea Federală pentru Alimente, Medicamente şi Cosmetice din 1938 şi Amendamentele Kefauver-Harris din 1962. Majoritatea furnizorilor de ierburi au presupus că aceste ierburi vor continua să fie vândute pe etichetă cu alte indicaţii pe piaţă. FDA a declarat că toate aceste medicamente care au fost recunoscute ar fi considerate greşite şi vor fi supuse confiscării dacă vreo afirmaţie de eficacitate nu ar fi în conformitate cu evaluările a 1 din cele 17 grupuri de evaluare a medicamentelor fără prescripţie medicală (OTC) care au funcţionat între 1972 şi 1990. Rezultatul net a fost că era posibil să se vândă numai dacă nu se vinde o boală sau un tratament pe bază de plante. eticheta. FDA a atribuit trei categorii în care ierburile au fost plasate. Categoria I8 (eficientă) conţine doar câteva medicamente pe bază de plante selectate. Acestea sunt în mare parte laxative, cum ar fi scoarţa de cascară şi frunza de senna (deşi, după cum subliniază Tyler, sucul de prune este exclus). Categoria II (nesigură sau ineficientă) conţinea 142 de plante medicinale, iar categoria III (dovezi insuficiente pentru a judeca) conţine 116. Aşa cum se aplică plantelor şi, de fapt, întreaga clasificare OTC, hotărârile FDA au fost dăunătoare şi neştiinţifice.

În cea mai mare parte, producătorii de plante au decis să nu lupte cu FDA şi pur şi simplu au eliminat informaţiile specifice bolii sau afecţiunii de pe etichete şi au continuat să vândă ierburile ca alimente sau suplimente nutritive. În ceea ce priveşte utilizarea ierburilor ca aditivi alimentari, FDA a făcut

a menţinut o listă de substanţe „recunoscute în general ca sigure" (lista GRAS).9 Lista conţine aproximativ 250 de ierburi, în principal legate de utilizarea lor în băuturi şi gătit şi ca aditivi alimentari. Lista, desigur, nu conţine referiri la ierburi ca medicamente.

În 1990, Legea privind etichetarea şi educaţia nutriţională a impus o etichetare consecventă, bazată ştiinţific, pentru toate alimentele procesate. Medicamentele pe bază de plante erau încă lăsate în limb. În cele din urmă, în 1994, Legea privind sănătatea şi educaţia privind

siguranţa alimentară a inclus medicamentele pe bază de plante în definiţia suplimentelor alimentare. Actul asigură accesul consumatorilor la suplimentele de pe piaţă, atâta timp cât acestea sunt sigure şi permite menţiuni de structură şi funcţie pe etichetă. În ciuda tuturor acestor eforturi legislative, medicamentele pe bază de plante au fost retrogradate pe raftul de băcănie ca suplimente alimentare. Ele sunt vândute fără instrucţiuni sau fără instrucţiuni, iar publicul nu are nicio modalitate de a constata puritatea, standardizarea sau legitimitatea utilizării pentru care este vândut produsul. Într-adevăr, există mai multe informaţii pe eticheta unui tub de pastă de dinţi decât pe o sticlă de medicament pe bază de plante. Companiile de producţie pe bază de plante depun eforturi pentru a îmbunătăţi produsele pe aceste linii, dar mai este un drum lung de parcurs. Până când se pot face teste pentru a demonstra că ierburile sunt sigure şi eficiente, probabil că acestea vor rămâne în circumstanţele lor actuale.

Timp de mulţi ani, chimia medicinală a fost asociată cu o ştiinţă numită farmacognozie10, un curs de studiu al plantelor cu utilizări medicinale şi tehnici analitice pentru detectarea ingredientelor active. Farmacognozia a fost o ştiinţă importantă, deoarece multe dintre produsele farmaceutice utilizate în tratamentul bolilor sunt descoperite prin studiul pistelor etnobotanice şi cercetările de laborator. Acest curs de studiu a oferit farmaciştilor pregătirea necesară pentru a înţelege, recomanda şi consilia cu privire la plante. Astăzi, farmacognozia nu mai este necesară în majoritatea şcolilor, iar majoritatea farmaciştilor şi medicilor practicanţi au puţine înţelegeri despre plante.

Plantele medicinale nu se aseamănă cu orice altceva care apare în capitolele acestei cărţi. Deşi sunt, fără îndoială, medicamente (un fapt pe care mulţi vânzători de ierburi îl vor contesta), nu sunt substanţe pure. Într-adevăr, majoritatea preparatelor pe bază de plante conţin mulţi constituenţi diferiţi. Complexul Ephedra, sau ma huang, este un simpatomimetic care conţine cinci sau şase derivaţi diferiţi de [3-fenetilamină. Cel puţin unul dintre aceştia, (+)-norpseudoefedrina, este un compus din Lista IV. Conţinutul de alcaloizi11-13 variază foarte mult în preparatele comerciale care conţin efedra. Într-un studiu, pentru un singur produs, variaţiile de la lot la lot ale conţinutului de (-)-efedrină, (+)-pseudoefedrină şi (-)-metilefedrină au depăşit 180%, 250% şi, respectiv, 1.000%. între conţinutul etichetat şi măsurătorile efective.12 Un alt studiu a testat nouă produse şi a constatat că nivelurile totale de alcaloizi variau între 0,3 şi 56 mg/g de efedra.13

Spre deosebire de situaţia cu efedra, în multe cazuri, pur şi simplu nu avem idee ce fac componentele. Constituenţii unor medicamente din plante par să funcţioneze sinergic şi nu pot fi separaţi fără pierderea activităţii preparatului. Preparatele din plante sunt cel mai adesea folosite ca amestecuri brute şi nu sunt standardizate sau analizate pentru conţinutul principiului (principiilor) activ(i). Prin urmare, chimia plantelor medicinale nu poate fi tratată în acelaşi mod ca cea a, de exemplu, a unui antibiotic pur sau a unui blocant al canalelor de calciu. Chimia medicinală a acţiunilor, interacţiunilor şi efectelor secundare ale produselor pe bază de plante este complexă şi dificil de evaluat clinic şi chimic. În mod frecvent, unii dintre compuşii prezenţi într-o plantă dată pot fi identificaţi, dar este posibil

să nu existe o modalitate evidentă de a corela structura chimică cu funcţia. Adesea, evaluarea relaţiilor structură-funcţie cu produsele pe bază de plante implică multe ghiciri.

CE ESTE O PIRBĂ?

O plantă este o substanţă de origine vegetală care, în funcţie de dorinţele cuiva, poate fi folosită în scopuri culinare sau medicinale.14 Evident, unele sunt mai potrivite pentru utilizări culinare decât medicinale, dar majoritatea substanţelor din plante au o anumită utilizare medicinală identificabilă. După cum sa menţionat în secţiunea anterioară, o plantă tipică poate conţine zeci de compuşi diferiţi, aşa că rareori a fost avantajos să se separe o plantă în părţile sale componente. De fapt, acest lucru poate inactiva complet medicamentul. Într-un amestec de plante, unii compuşi îi pot întări pe alţii şi invers. Este imposibil de prezis ce se va întâmpla. În relativ puţine cazuri, ingredientul activ al unei plante medicinale a fost izolat, caracterizat complet şi testat pentru activitate. Rămânem cu o situaţie în care ierburile sunt folosite sub formă brută sub formă de pulberi, extracte fluide şi ceaiuri. Acest lucru nu trebuie interpretat greşit ca însemnând că analiza componentelor plantelor medicinale este inutilă. Dimpotrivă, este esenţial, dar nu se face suficient de des.

O PURITATE DE PIERE ŞI

STANDARDIZARE

În Statele Unite, chestiunile legate de puritatea plantelor şi de falsificare au fost neglijate de ani de zile. Deoarece plantele medicinale nu sunt reglementate în Statele Unite în acelaşi mod în care sunt în alte ţări, presiunea de a asigura standardizarea de la lot la lot şi de a elimina adulteranţii plantelor a fost mai puţin decât optimă. Au fost raportate cazuri în literatura de specialitate11 în care mai multe sticle dintr-o plantă cumpărată în aceeaşi locaţie posedau concentraţii diferite de ingredient activ. Efedra şi ginseng-ul sunt exemple notabile. Un alt exemplu este echinaceea. Această plantă este ocazional alterată cu o plantă care arată foarte asemănătoare cu Echinacea angustifolia, dar nu are nimic din activitatea echinaceei. Părţile de plante, părţile de insecte, solul etc. pot fi adulterante. Din fericire, presiunea asupra industriei producătoare de plante medicinale a determinat un efort semnificativ sporit de a verifica şi standardiza ierburile pentru comerţ. Posibil, metode simple de cromatografie lichidă de înaltă performanţă (HPLC) ar putea fi utilizate pentru a verifica calitatea plantei dacă s-ar lua timp pentru a le obţine. O cromatogramă ar putea fi furnizată cumpărătorului pentru a arăta puritatea plantei. Cu toate acestea, amintiţi-vă că o plantă este un material brut care conţine mai mulţi compuşi activi farmacologic.

Oan planta este un drog

În ciuda reglementărilor, un preparat din plante posedă proprietăţile unui medicament, deşi unul uşor în multe cazuri, şi ar trebui tratat ca atare. Este activ farmacologic. Interacţionează cu medicamentele prescrise. Afectează sănătatea persoanei care îl ia. Agenţii de publicitate prezintă adesea ierburile drept „nondrog" în încercarea de a atrage consumatorii. Farmaciştii ar trebui să fie conştienţi de adevărul că plantele medicinale sunt adevărate medicamente şi că pacienţii lor se pot auto-medica cu ele. Această practică poate

afecta rezultatul terapiei cu medicamente eliberate pe bază de rețetă. De exemplu, să presupunem că un pacient este stabilizat pe Coumadin și începe să ia ginkgo. Ginkgo afectează factorul de activare a trombocitelor (PAF)15 și poate provoca în mod eficient un efect de supradozaj cu Coumadin, iar pacientul poate sângera. Sau, să presupunem că un pacient care ia un inhibitor de monoaminooxidază (IMAO) decide să ia sunătoare; pacientul poate avea o reacție toxică.16 Deoarece farmaciștii adesea nu văd ce cumpără pacienții lor, aceasta este o problemă complexă.

Medicamentele pe bază de plante disponibile consumatorilor sunt mult prea numeroase pentru a fi discutate în acest capitol. Această secțiune prezintă câteva dintre ierburile cele mai frecvent utilizate împreună cu chimia lor. Informații despre alte plante medicinale pot fi găsite cu ușurință în literatură.

Otipuri de ierburi

Echinacea

Planta medicinală pe care o numim echinacea, sau coniflower violet, este originară din Marile Câmpii ale Statelor Unite și, într-adevăr, poate fi găsită în mare parte din emisfera vestică. Planta își ia numele (coneflower) de la bucheţelele înguste, care se proiectează în jos într-o matrice conică de la un centru proeminent către o tulpină substanțială care poartă o floare. Astăzi, planta este folosită ca imunostimulant,17 ca mijloc de atenuare a simptomelor și a duratei unei răceli sau a gripei și, uneori, ca vindecător de răni. Rapoartele recente arată că echinacea este cea mai vândută plantă din Statele Unite.3 Folclorul18 ne spune că nativii americani foloseau E. angustifolia pentru a trata rănile superficiale, mușcăturile de șarpe și răceala comună. În ultima parte a secolului al XIX-lea, coloniștii au făcut schimb de informații despre medicamente cu indienii și au adăugat echinaceea la propria „farmacopee". Echinacea a devenit chiar unul dintre primele medicamente brevetate, vândut de un vânzător din Missouri la mijlocul secolului. La începutul anilor 1900, echinacea a fost introdusă pe continentul european, unde ocupă un loc aparte în terapia medicală. O estimare a afirmat că, numai în Germania, există 800 de medicamente care conțin echinaceea, inclusiv câteva preparate homeopatice.19

Trei specii sunt identificate ca echinacea20: E. angustifolia, Echinacea pallida și Echinacea purpurea. Toate sunt folosite în scopuri medicinale și au proprietăți similare. Există mici diferențe între specii în ceea ce privește distribuția anatomică a constituenților activi.

CHIMIE

Nu există nicio îndoială că echinacea are proprietăți imunomodulatoare. Chimia constituenților plantei a fost studiată pe larg, dar este dificil să se coreleze o activitate majoră cu orice fracție a plantei. Într-adevăr, nicio componentă nu pare să fie responsabilă pentru activitatea echinaceei. Standardizarea preparatelor cu echinaceea s-a dovedit, de asemenea, a fi o problemă. Consumatorului i se prezintă trei potențiale preparate vândute sub denumirea de „echinacea": E. purpurea, E. angustifolia și E. pallida. Unele preparate medicinale sunt din rădăcini (toate cele trei specii), unele din părțile aeriene (E. purpurea),

iar unele din întreaga plantă (tincturi mamă homeopate de E. angustifolia şi E. pallida).20 Un alt factor care afectează compoziţia preparatelor de echinaceea este modul în care sunt extrase. Se folosesc sucuri exprimate, ceaiuri, extracte hidroalcoolice şi tincturi în alcool, precum şi solide. Este rareori posibil să se obţină reproductibilitate în aceste preparate.

În 1916, Formularul Naţional al Statelor Unite a enumerat rădăcinile atât ale E. angustifolia, cât şi ale E. pallida ca fiind oficiale, iar distincţia dintre cele două a început să fie uitată. În jurul anului 1950, E. purpurea a fost introdusă ca plantă medicinală primară în Europa. Dintre cele trei specii, E. pallida este cea mai cultivată, cea mai înaltă şi are cele mai mari flori. Aceasta este considerată pregătirea oficială în Statele Unite. Preparatele din rădăcină de E. purpurea sunt uneori adulterate cu o plantă asemănătoare numită Parthenium integrifolium. Analiza HPLC poate detecta cu uşurinţă falsificarea.21 Aceasta arată cât de dificilă este standardizarea preparatelor de echinacea. În plus, opiniile diferă cu privire la care componentă a plantei este cea mai bună pentru standardizarea analitică a medicamentului. Echinacea conţine o serie de glicozide fenilpropanoide, echinacozide, verbascozide şi 6-d-cafeoil echinacozide (Fig. 29.1).22,23 Aceşti compuşi nu posedă activitate imunostimulatoare. Unii susţin că echinacozidul de cafeoil glicozid ar trebui să fie standard, deoarece este uşor de detectat şi cuantificat; alţii consideră că nu are sens să standardizeze preparatul de echinacea la un compus care nu are activitate medicinală.

Mai multe fracţii de echinaceea au fost izolate în funcţie de polaritate şi studiate pentru activitatea farmacologică. Cele mai polare componente, polizaharidele, au produs două polizaharide imunostimulatoare, PS1 şi PS2.24 Acestea stimulează fagocitoza in vivo şi in vitro şi provoacă o explozie a producţiei de radicali de oxigen de către macrofage într-un mod dependent de doză. PS1 este un 4-O-metilglucuronoarabinxilan cu o greutate moleculară (MW) de 35.000. PS2 este un arabinorhamnogalactan acid cu un MW mediu de 45.000. Luettig et al.25 au arătat că diferite concentraţii de polizaharide din E. purpurea ar putea stimula macrofagele să elibereze factorul de necroză tumorală-a (TNF-a). Aceşti constituenţi activează, de asemenea, celulele B şi stimulează producţia de interleukină-1. Au fost izolate, de asemenea, trei glicoproteine care prezintă activitate de stimulare a celulelor B şi induc eliberarea de interleukină-1, TNF-a şi interferon (IFN) din macrofage, atât in vitro, cât şi in vivo.22

Tincturile alcoolice din părţile aeriene şi rădăcinile echinaceei conţin derivaţi de acid cafeic (Fig. 29.2) şi

Echinacozidă R=Glucoză (1,6-) R'=Rhamnoză (1,3)-

Verbascozidă R=H R'=Rhamnoză (1,3)-

6-O-Cofeoilglicozidă R=6-O-cofeoilglucoză R'=Rhamnoză (1,3)-

Figura 29.1 • Constituenţii chimici ai Echinaceei.

Figura 29.2 • Derivaţii acidului cafeic din Echinacea.

compuşi lipofili, poliacetilenici (Fig. 29.3). Rădăcinile E. angustifolia şi E. pallida conţin 0,3% până la 1,7% echinacozidă26 ca principal conjugat în plantă. E. angustifolia conţine acizi 1,5-O-dicafeoil chinic (chinic, clorogenic şi cinarina)27 în ţesutul radicular, permiţând distincţia prin HPLC. Echinacozidul are activitate bacteriană şi virală scăzută, dar nu stimulează sistemul imunitar. Cel mai important set de compuşi care par să se găsească în ţesuturile tuturor speciilor de echinaceea sunt acizii 2,3-O-dicafeoil tartric, acidul caftaric şi acidul cicoric.28 Acidul cicoric posedă activitate de stimulare fagocitară in vitro şi in vivo, în timp ce echinacozidul nu are această activitate. De asemenea, acidul cicoric inhibă hialuronidaza şi protejează colagenul de tip III de degradarea radicalilor liberi.

Alkamidele29 (Fig. 29.3) din rădăcinile şi florile E. angustifolia şi E. purpurea stimulează fagocitoza în sistemele animale model. Există o mulţime de aceşti compuşi distribuiţi în părţile aeriene ale unor specii de Echinacea şi rădăcinile celor mai multe. Un astfel de compus, echinaceina,28 prezintă proprietăţi sialogogue şi de respingere a insectelor şi se crede că este principalul imunostimulant al echinaceei. Alcamidele şi cetoalchinele29,30 pot avea foarte bine activitate. Un efect notabil este efectul antiinflamator al unui arabinogalactan cu greutate moleculară mare, care este la fel de puternic ca indometacina.25 Fracţiunile lipofile, alcamidele, stimulează fagocitoza şi inhibă 5-lipoxigenaza şi ciclooxigenaza (COX), blocând procesul inflamator.

Este clar că echinacea poate stimula componente ale sistemului imunitar înnăscut, dar nicio componentă nu pare să fie responsabilă pentru efect. Echinacea, dacă este luată la debutul simptomelor unei răceli sau gripei, va reduce severitatea bolii. Cu toate acestea, nu este recomandat să utilizaţi echinaceea mai mult de 10 până la 14 zile, iar persoanele cu vârsta mai mică de 12 ani şi cei care sunt imunocompromişi nu ar trebui să utilizeze niciodată această plantă.

Feverfew

Feverfew, Tanacetum parthenium (L.) Schultz Bip,31 este o plantă care a fost folosită în antichitate pentru a reduce febra şi durerea. Literatura de specialitate este plină de dovezi anecdotice cu privire la utilitatea plantei, iar studiile clinice recente au adăugat mai mult sprijin. Feverfew este un membru al familiei aster/margarete. Ţesuturile plantelor au un miros înţepător şi un gust foarte amar. Principiul medicinal al magariei este concentrat în tricomii păroşi de pe frunzele asemănătoare crizantemei.32 Planta prezintă ciorchini de flori asemănătoare margaretei cu centre galbene şi bucheţe albe radiante. Utilizările recente

ale feverfew sunt pentru migrenă și artrită, deși indicația pentru artrită este discutabilă. Dovezile anecdotice că o plantă ar putea trata cu succes o afecțiune cum ar fi migrenele au cerut în mod natural niște dovezi științifice.

all-t/ans-Echinacein

Figura 29.3 • Constituenți lipofili, poliacetilenici ai Echinaceei.

Au fost efectuate două studii clinice prospective, folosind frunze întregi uscate de feliac33,34 pentru a evalua valoarea plantei în migrenă. Cele două studii pe frunze asupra migrenei au oferit dovezi bune pentru activitatea plantei împotriva migrenei. Ambele studii au fost dublu-orb, controlate cu placebo și standardizate pe 0,54 mg partenolidă per capsulă. În ambele studii, grupul de sărăcăciuni a demonstrat scăderi semnificative ale frecvenței, severității atacurilor și greață și vărsături. Nu s-au observat efecte adverse ale medicamentului antiinflamator nesteroidian (AINS).

MECANISMUL DE ACȚIUNE

Feverfew inhibă sinteza prostaglandinelor, dar nu printr-un efect asupra COX.35 Planta inhibă, de asemenea, sinteza tromboxanului, din nou printr-un mecanism independent de COX. În plus, feverfew inhibă sinteza fosfolipazei A2 în trombocite,36,37 împiedicând eliberarea acidului arahidonic din fosfolipidele membranei pentru conversia ulterioară în prostaglandine și tromboxan. Feverfew inhibă, de asemenea, agregarea trombocitelor indusă de adenozin difosfat (ADP), colagen și trombină, sugerând că planta are un efect trombotic mai mare. Într-un alt studiu asemănător, frunzele uscate de feverfew au inhibat sinteza de prostaglandine și tromboxani în trombocite și au inhibat agregarea plachetară inițiată de ADP și colagen38. Unele dintre cele mai surprinzătoare descoperiri pentru feverfew sunt că pare a fi un inhibitor selectiv al COX-2,40 inductibil și are efecte clare asupra tonusului vascular la modelele animale.

Componenta activă farmacologic la feverfew a fost considerată de obicei partenolidă41, o lactonă sesquiterpenă amfifilă care este biosintetizată din cationul germacranolid. Partenolidul este prezent în multe

cantități mai mari decât oricare dintre ceilalți constituenți, iar prezența sa pare să se coreleze cu activitatea, cel puțin în frunzele uscate. Partenolida este o a-metilen lactonă42, o moleculă a,fi-nesaturată care poate servi ca acceptor în reacția Michael. În reacția Michael, un nucleofil donor, cum ar fi un tiol, poate ataca acceptorul pentru a forma un aduct covalent. Dacă partenolida funcționează astfel, un nucleofil biologic, cum ar fi un tiol de pe o

enzimă, ar putea fi legat, inactivând acea enzimă. Probabilitatea acestui mecanism a fost demonstrată prin formarea cu succes a aductelor cu partenolidul propriu-zis in vivo.43,44 Celelalte componente — canina, artecanina, secotanapartenolidă şi 3-^-hidroxipartenolida (fig. 29.4 şi 29.5) sunt prezente în concentraţii mai mici.45 Un studiu care a folosit un extract de frunză cu conţinut cunoscut de partenolidă nu a reuşit să arate activitate, aşa că încă mai rămân întrebări.

sunătoare

Sunătoarea (Hypericum perforatum) este o plantă medicinală care a fost folosită încă de pe vremea lui Paracelsus (1493-1541) pentru tratarea diferitelor tulburări psihice. Astăzi, planta rămâne unul dintre cele mai importante medicamente psihotrope din Germania şi Europa de Vest pentru tratamentul depresiei, anxietăţii şi nervozităţii.46 Medicamentul a devenit recent popular în rândul consumatorilor din Statele Unite. Cererea de medicament în Statele Unite a fost alimentată de studiile germane care au raportat că sunătoarea a fost echivalentă cu fluoxetina în tratamentul depresiei.

Unele circumstanţe interesante dau plantei numele. Planta este un arbust cu creştere joasă, care creşte sălbatic în Europa şi Asia de Vest, cu flori galbene care înfloresc în jurul datei de 24 iunie, data tradiţională de naştere a Sfântului Ioan. Dacă florile sunt frecate, se eliberează un pigment roşu. Această substanţă roşie a fost în mod tradiţional asociată cu sângele Sfântului Ioan eliberat la decapitarea acestuia.

Componentele medicinale ale sunătoarei sunt derivate din vârfurile înflorite. Un studiu din 2001 din Journal of the American Medical Association, totuşi, respinge aproximativ 30 de studii publicate anterior şi a arătat că sunătoarea nu a reuşit să amelioreze tulburarea depresivă majoră în primul studiu la scară largă, multicentric, randomizat, controlat cu placebo, la pacienţii diagnosticaţi cu tulburare depresivă majoră. Planta are un efect sedativ uşor, iar în 10 ani de studii clinice controlate, s-a dovedit eficientă în tratamentul depresiei uşoare.

CHIMIE47

Componentele roşii ale sunătoarei sunt derivaţii antraceni hipericina, prezenţi în aproximativ 0,15%,

şi pseudohipericină. (Fig. 29.6) Flavonoidele prezente sunt quercetina, hiperozida, quercitrina, izoquercitrina şi rutina. (Fig. 29.6) Sunt prezente două biflavine legate de CC, amentoflavona şi biapigenina, la fel ca şi hiperforina derivată de acilfloroglucinol. Procianidina, un dimer chiral de flavone, se adaugă la lista de flavone. Unele terpene şi n-alcani sunt prezenţi ca componente minore. Ingredientele active primare au fost considerate în mod tradiţional a fi hipericinele şi flavonele/flavonolile, în special hipericinele. De fapt, Monografia E a Comisiei Germane specifică că planta ar trebui să fie standardizată la conţinutul de hipericină.

În ciuda dovezilor de eficacitate, mecanismul de acţiune al sunătoarei rămâne neclar. Au fost prezentate mai multe posibilităţi. Probabil, cea mai populară este ipoteza MAOI/COMT. Conform acestei ipoteze, sunătoarea creşte nivelul de catecolamine la sinapsele creierului prin inhibarea inactivării acestora prin dezaminarea oxidativă (IMAO) şi prin funcţionalizarea catecolului (catecol-O-metiltransferaza [COMT]).47 Studii recente au arătat că hipericinele posedă astfel de activităţi numai la concentraţii farmacologice excesive. Dacă este adevărat, aceste efecte la doze normale sunt mici şi nu fac nimic pentru a atenua depresia. Alte ipoteze sugerează efecte hormonale sau efecte asupra sistemului dopaminergic. Hiperforina a devenit un candidat pentru constituentul antidepresiv major al sunătoarei, presupus că inhibă recaptarea serotoninei prin creşterea sodiului intracelular liber.

6,7-dihidrocapsaicina

Figura 29.7 • Derivaţi de capsaicin ai Capsicum.

Sunătoarea prezintă, de asemenea, activitate antiinflamatoare şi antibacteriană. Rapoartele privind activitatea antivirală sunt nefondate. Principalul efect advers al sunatoarei este fototoxicitatea severa. O stare asemănătoare arsurilor solare poate apărea la doze normale. Sunătoarea nu trebuie luată niciodată împreună cu IMAO din cauza riscului de potenţare a efectelor. De asemenea, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) nu trebuie luaţi împreună cu sunătoare din cauza riscului de apariţie a sindromului serotoninergic.

Doza (capsule standardizate la 0,3% hipericina): 300 mg extract standardizat de 3 ori pe zi.

FDA consideră că sunătoarea este nesigură.

Capsicum (capsaicina, ardei iute,

ardei iute)

Plantele de ardei au fost folosite de ani de zile ca remedii pe bază de plante pentru durere.48 Plantele de ardei utile din punct de vedere terapeutic sunt membre ale familiei Solanaceae. Există două specii primare ale căror fructe uscate sunt utilizate în mod obişnuit: Capsicum frutescens şi Capsicum annum. Ingredientul activ propriu-zis, capsaicina, este extras dintr-o oleorezina care reprezinta pana la 1,5% din planta. Două componente majore din oleorezină (dintre câteva) sunt capsaicina şi 6,7-dihidrocapsaicina. (Fig. 29.7) Uleiurile volatile şi vitaminele A şi C apar în cantităţi mari. Cantitatea de acid ascorbic din oleorezina de capsaicină este de 4 până la 6 ori mai mare decât într-o portocală.49

Capsaicina este furnizată farmaceutic sub formă de cremă, gel sau loţiune. Prima aplicare a preparatului produce dureri intense şi iritaţii la locul aplicării, dar de obicei nu apare nicio reacţie cutanată. Aplicaţiile repetate provoacă desensibilizare, iar în cele din urmă apar

efecte analgezice şi antiinflamatorii. Stimularea căilor nervoase aferente provoacă o senzaţie de căldură.

Există mai multe explicaţii potenţiale pentru ameliorarea durerii prin capsaicină. Se crede că există un compus numit substanţă P care mediază stimulii de durere de la periferie la măduva spinării. O teorie este că capsaicina epuizează aportul neuronal de substanţă P, astfel încât stimulii durerii nu pot ajunge la creier.50 În plus, porţiunea de metoxifenol a moleculei de capsaicina se poate potrivi la locul receptorului COX şi poate inhiba căile lipoxigenazei şi COX.49

Capsaicina este extrem de puternică, astfel încât preparatele topice sunt compuse în concentraţii procentuale de 0,025% până la 0,25%. Preparatele epuizează substanţa P cel mai eficient dacă sunt utilizate de 3 până la 4 ori pe zi. Capsaicina a fost sugerată ca un remediu pentru durerea postchirurgicală (postmputare şi postmastectomie), nevralgie postherpetică şi o varietate de alte situaţii complexe de durere. Ameliorarea durerii poate apărea în 3 zile sau poate necesita până la 28 de zile.

Pacienţii trebuie instruiţi să se spele bine pe mâini după aplicarea capsaicinei. Trebuie evitat contactul cu membranele mucoase şi cu ochii. Dacă apare contactul, trebuie spălat cu apă curentă rece.

Capsaicina ca oleorezină este folosită ca „spray cu piper" pentru autoapărare. Pulverizarea în ochi provoacă blefarospasm imediat, orbire şi incapacitate timp de până la 30 de minute.

Usturoi

Usturoiul (Allium sativum)51 este un medicament pe bază de plante cu referiri la proprietăţi medicinale care datează de mii de ani. Dintre toate remediile pe bază de plante disponibile consumatorilor, usturoiul este probabil cel mai amplu cercetat.52 Publicaţiile despre efectele şi beneficiile usturoiului apar cu mare frecvenţă. Usturoiul este un bulb. Poate fi folosit ca atare, dar este de obicei uscat, pudrat şi comprimat într-o tabletă. De obicei, tabletele sunt acoperite enteric.

CHIMIE

Usturoiul53 conţine o componentă cheie, aliina sau sulfoxidul de S-metil-l-cisteină. În plus, sunt prezente metiină (metilcisteină sulfoxid), cicloaliina, câteva yL-glutamil-S-alchil-L-cisteine şi alchil alcanetiosulfinaţi (Fig. 29.8). Ţesuturile conţin, de asemenea, enzime (aliinaza, peroxidază, mirozinaza), precum şi compuşi suplimentari care conţin sulf, ajoenă şi alte componente minore. Usturoiul în sine are cel mai mare conţinut de sulf dintre toate speciile Allium. Când căţelul de usturoi este zdrobit, enzima

Ajoene

Figura 29.8 • Componentele chimice ale usturoiului. aliinaza este eliberată, iar aliina este transformată în alicină. Alicina dă usturoiului mirosul său caracteristic şi se crede că este ingredientul activ din punct de vedere farmacologic din plantă. Alliinaza nu va supravieţui mediului acid al stomacului, aşa că se folosesc tablete acoperite enteric.

Usturoiul este cel mai adesea studiat pentru efectele sale hipolipemiante şi antitrombotice54. Un efect de scădere a colesterolului este bine documentat atât la animale, cât şi la oameni. Usturoiul scade colesterolul seric, trigliceridele şi lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) în timp ce creşte lipoproteinele cu densitate mare (HDL). Jain a raportat reduceri medii de 6% ale colesterolului seric total şi 11% ale LDL. Trisulfura de metilil din uleiul de usturoi inhibă potenţial agregarea trombocitară indusă de ADP, iar ajoena inhibă agregarea trombocitelor pentru perioade scurte.

În comparaţie cu medicamentele cu statine, există puţine date de cercetare umane pentru usturoi. Nu au existat studii de morbiditate şi mortalitate pentru usturoi, de exemplu. Tot ceea ce putem aduna cu adevărat din literatură este că poate exista un efect asupra profilului lipidic al pacientului, dar pentru fiecare răspuns pozitiv se poate găsi unul negativ. Usturoiul cu siguranţă nu este dăunător şi poate fi folosit în siguranţă ca parte a unui program de reducere a lipidelor, dar acest lucru ar trebui făcut sub supravegherea unui medic.

Muşeţel

Planta cunoscută sub numele de muşeţel55 este derivată din plantele Matricaria chamomilla (germană, maghiară sau muşeţel autentic) şi Anthemis nobilis (engleză, romană sau muşeţel comun). Plantele din cele două genuri au activităţi similare. Componentele medicinale sunt obţinute din vârfurile înflorite. Florile sunt uscate şi folosite pentru ceaiuri şi extracte de muşeţel. Muşeţelul a fost folosit în scopuri medicinale de cel puţin 2.000 de ani. Romanii foloseau planta pentru proprietăţile sale medicinale, despre care ştiau că sunt antispastice şi sedative. Planta are, de asemenea, o istorie lungă în tratamentul tulburărilor digestive şi reumatice.

Activitatea muşeţelului se regăseşte într-un ulei esenţial albastru deschis care compune doar 0,5% din floare. Culoarea albastră este cauzată de chamazulen, 7-etil-1,4-dimetilazulen (Fig. 29.9). Acest compus este de fapt un produs secundar al procesării plantei. Componenta majoră a uleiului este sesquiterpenul (-)-a-bisabolol. De asemenea, sunt prezente apigenina, acidul angelic, acidul tiglic, precursorii terpenelor (farnesol, nerolidol şi germacranolidă) cumarină, scopoletin-7-glucozidă, umbeliferonă şi herniarina. O mare parte din efectul muşeţelului este cauzat de bisabolol (Fig. 29.9). Bisabololul este un agent antiinflamator

foarte activ în diferite teste de inflamaţie şi artrită la rozătoare. În plus, bisabololul scurtează timpul de vindecare a arsurilor şi ulcerelor la modelele animale.

Proprietăţile antispastice gastrointestinale (GI) ale bisabololului şi ale oxizilor săi sunt binecunoscute. De fapt, se spune că bisabololul este la fel de puternic ca papaverina în testele de spasticitate musculară. Pe lângă bisabolol, componentele flavone şi cumarină

Figura 29.9 • Bisabolol, o componentă cheie a muşeţelului.

Luteolina

Figura 29.10 • Componentele antiinflamatorii ale muşeţelului.

au activităţi antispastice. Compusul albastru chamazulenă posedă atât activităţi antiinflamatorii, cât şi antialergenice, la fel ca şi componentele solubile în apă (flavonoidele). Apigenina şi luteolina (Fig. 29.10) posedă potenţe antiinflamatorii similare cu cea a indometacinei. Aceste flavonoide posedă grupări fenolice acide, un distanţier şi un fragment aromatic care s-ar putea încadra în receptorul COX. Niciunul dintre aceste efecte nu a fost documentat fără echivoc la oameni. Uleiul esenţial are o solubilitate scăzută în apă, dar ceaiurile folosite pe o perioadă lungă de timp oferă un efect medicinal cumulativ. De obicei, 1 linguriţă (3 g) de cap de floare se fierbe în apă fierbinte timp de 15 minute, de 4 ori pe zi.

INTERACŢIUNI MEDICAMENTE

Muşeţelul conţine cumarine şi poate spori efectul anticoagulantelor prescrise. Planta este antispastică şi încetineşte motilitatea tractului gastro-intestinal. Această acţiune poate reduce absorbţia medicamentelor. Preparatele de musetel pot fi alterate cu polen de musetel. Acest lucru poate provoca alergie, anafilaxie şi dermatită atopică.

Efedra

Soiurile de efedra (Ephedra sinica, Ephedra nevadensis, Ephedra trifurca, ma huang, extaz natural, efedrina, Herba Ephedrae) care posedă activitate medicinală cresc în Mongolia sau de-a lungul regiunii de graniţă cu China. Planta în sine, o veşnic verde cu miros de pin, constă din structuri verzi asemănătoare cu bastonaş, cu frunze bazale mici, maro roşiatic. Toamna, trestiile, rădăcina şi rizomul sunt recoltate şi uscate la soare. Materialul uscat furnizează ingredientele active.

ACTIVITATE

Ma huang este un agent simpatomimetic. Principiile active sunt ^-fenetilaminele (Fig. 29.11).11-13 Aceşti agenţi pot stimula eliberarea de epinefrină şi norepinefrină din terminaţiile nervoase. Ma huang este un stimulent simpatomimetic atât în periferie, cât şi în sistemul nervos central (SNC). Are efecte pozitive inotrope şi cronotrope pozitive asupra

inima; prin urmare, planta poate fi periculoasă pentru persoanele cu boli cardiace. Cantităţile de compuşi de tip efedra şi compoziţia relativă diferă atât de mult încât este dificil să fii sigur ce se obţine într-un anumit preparat. Principalul ingredient activ al lui Ma huang este compusul ^-fenetilamină (-)-efedrina. Plantele cultivate în China pot conţine 0,5% până la 2,5% din acest compus. Mulţi congeneri efedrinei sunt reprezentaţi în plantă11 şi mulţi dintre aceştia posedă o activitate farmacologică considerabilă. Unele sunt după cum urmează: (-)-efedrina, (+)-pseudoefedrina, norefedrină, norpseudoefedrina, efedroxan şi pseudoefedroxan (Fig. 29.11).

Principalul ingredient activ al lui Ma huang este (-)-efedrina. Acest compus este izomerul eritro-D(~) cu configuraţia 2(S),3(R). (+)-pseudoefedrina mai puţin puternică are structura treo 2(S),3(S). Efedrina acţionează ca un agonist mixt atât pe receptorii a- cât şi pe receptorii ^.

EFECTE FARMACOLOGICE

Acţiunile efedrinei apar prin stimularea mixtă a receptorilor a- şi ^-adrenergici. Medicamentul este un stimulent al SNC care creşte puterea şi rata contracţiei cardiace. În plus, efedrina scade motilitatea gastrică, provoacă bronhodilataţie şi stimulează vasoconstricţia periferică cu creşterea preconizată a tensiunii arteriale. Izomerul treo (+)-pseudoefedrina provoacă efecte similare, dar este mult mai puţin puternic decât (-)-efedrina. Afirmaţiile că efedra provoacă un metabolism crescut şi „arderea grăsimilor" sunt cu siguranţă false, iar efedra nu are efecte anorectice. Orice raportare despre utilizarea cu succes a preparatelor cu efedra în pierderea în greutate reflectă probabil efectul stimulant sau „energizant" şi creşterea activităţii fizice. În Statele Unite, efedra a fost folosită ca stimulent recreaţional al SNC (extaz natural).

E. nevadensis şi E. trifurca sunt de obicei folosite în ceaiuri. FDA interzice preparatele cu mai mult de 8 mg/doză şi recomandă să nu ia un produs efedra mai des decât la fiecare 6 ore şi nu mai mult de 24 mg/zi. Efedra nu trebuie utilizată mai mult de 7 zile. Dozele peste cantitatea recomandată pot provoca accident vascular cerebral, infarct miocardic, convulsii şi deces.

Efedra a fost strâns legată de producţia de metamfetamine. Există mişcări în multe localităţi pentru a scoate în afara legii planta. Există multe interacţiuni medicamentoase cu ma huang. -Blocantele pot spori efectul simpatic şi pot provoca hipertensiune arterială. IMAO pot interacţiona cu efedra pentru a provoca crize hipertensive. Fenotiazinele pot bloca „-efectele efedrei, provocând hipotensiune arterială şi tahicardie. Utilizarea simultană a teofilinei poate provoca efecte GI şi SNC. În sarcină, efedra este absolut contraindicată (stimularea uterină). Persoanele cu boli de inima, hipertensiune arterială şi diabet nu ar trebui să ia efedra.

Merişor

Planta de merişor (Vaccinium macrocarpon, Vaccinium oxycoccus şi Vaccinium erythrocarpum) este o veşnic verde care creşte în principal în zonele de mlaştină acide. Boabele întregi sunt îndepărtate de seminţe şi coajă, iar restul fructelor sunt folosite ca băutură sau sub formă de capsule. Sucul de afine este folosit, de mulţi ani, ca dezinfectant urinar. În 192356, un raport spunea că urina persoanelor care consumau suc de afine a devenit mai acidă. Deoarece un mediu acid împiedică creşterea bacteriilor, se credea că acidificarea urinei inhibă creşterea bacteriilor.

O analiză a sucului de afine arată că acesta conţine mulţi compuşi diferiţi. Acizii citric, malic, benzoic şi chinic sunt prezenţi ca componente ale acidului carboxilic. Cu pKa de 3,5 până la 5, aceşti compuşi ar trebui să existe sub formă ionizată în urină la pH 5,5, scăzând astfel pH-ul. Acum ştim că acidificarea urinei nu este întreaga poveste. De fapt, consumul de cocktail nu acidifică în mod apreciabil urina. În suc există alţi doi constituenţi: manoză şi o polizaharidă cu greutate moleculară mare.57-59 Cu bacteriile care utilizează adezine fimbriale în infectarea tractului urinar, manoza se leagă şi inhibă aderenţa fimbriilor sensibile la manoză de tip 1, în timp ce polizaharidul de tip P de tip 1 inhibă polizaharidele cu greutate moleculară mare. Prin urmare, aderenţa multor tulpini de Escherichia coli, care cauzează peste jumătate din toate infecţiile tractului urinar, este inhibată. Această inhibiţie are ca efect blocarea infecţiei.

Dozare: Bea între 10 şi 16 oz de suc pe zi.

Ginkgo Biloba

Ginkgo biloba (L.), cunoscut şi sub denumirea de copac maidenhair sau Kew, a supravieţuit practic neschimbat în China timp de 200 de milioane de ani.60 Există o monografie chineză, care descrie utilizarea frunzelor de ginkgo, datând din 2800 î.Hr. Astăzi, ginkgo este extras printr-un proces în mai multe etape extrem de complex care concentrează constituenţii activi şi elimină acidul ginkgolic toxic.61

Extractul de ginkgo este un amestec complex de componente atât polare, cât şi nepolare (Fig. 29.12). Fracţiile mai polare conţin flavonol şi glicozide de flavone. Fracţiile mai nepolare conţin unele lactone diterpenice, cunoscute sub numele de ginkgetin, acid ginkgolic şi isoginkgetin, şi câteva diterpene interesante cunoscute sub numele de ginkgolide A, B, C, J şi M.62 Există, de asemenea, o sesquiterpenă cu 15 atomi de carbon (bilobalidă) şi alte componente minore. Extractul de G. biloba se prepară prin culesul frunzelor, uscarea lor şi constituirea lor într-un extract de acetonă-apă care este standardizat pentru a conţine 24% flavon glicozide şi 6% terpene.60

G. biloba produce efecte vasodilatatoare atât asupra circulaţiei arteriale cât şi venoase.60,61 Rezultatul este creşterea perfuziei tisulare (adică, în circulaţia periferică) şi a fluxului sanguin cerebral. Extractul produce vasodilataţie arterială (modele de rozătoare), atenuează

spasticitatea arterială și scade permeabilitatea capilară, fragilitatea capilară60, agregarea eritrocitară și vâscozitatea sângelui. Există mai multe explicații posibile pentru aceste efecte. O posibilitate este ca compușii din extractul de G. biloba să inhibe biosinteza prostaglandinelor și a tromboxanului. De asemenea, sa speculat că extractul de G. biloba are un efect indirect de reglare asupra catecolaminelor. Se pare că ginkgolida B este un inhibitor puternic al PAF.15 În orice caz, efectele sunt cauzate de un amestec de constituenți, nu de unul singur.

G. biloba a devenit popular datorită abilităților sale presupuse de a crește circulația periferică și cerebrală. Planta se numește adaptogen6, un medicament care ajută oamenii să facă față stresului. La periferie, planta a fost comparată cu pentoxifilina. Dacă proprietățile sunt adevărate, planta ar putea fi folosită pentru claudicația intermitentă. Dacă fluxul sanguin cerebral poate fi crescut cu G. biloba, planta ar putea fi utilă pentru tulburările de memorie care apar odată cu vârsta și boala Alzheimer. Utilizarea populară a plantei este de a ajuta oamenii să gândească mai bine în condiții de stres și de a crește durata de timp în care cineva (de exemplu, un student) poate face față stresului mental.

Ginseng

Ginseng este rădăcina speciei Panax quinquefolius. Această formă este cunoscută în mod obișnuit ca ginseng american sau occidental. Forma rădăcinii este importantă pentru mulți și o poate face foarte apreciată. Panax înseamnă „toți" sau „om". Uneori, rădăcina are forma unui om. Doctrina semnăturilor ar spune că această rădăcină ar aduce beneficii întregii persoane. O altă specie de ginseng, Panax ginseng, este numită în mod obișnuit ginseng asiatic sau coreean. Din punct de vedere chimic, cele două specii sunt foarte asemănătoare. Componentele majore sunt denumite ginsenozide (Fig. 29.13, 29.14).64

Componentele chimice ale ginsengului se numesc ginsenoside sau panaxozide. Un total de 12 dintre acestea au fost izolate, dar sunt prezente în cantități atât de mici încât purificarea este dificilă. Sterolii, flavonoidele, proteinele și vitaminele (B1, B2, B12, acid pantotenic, niacină și biotină) sunt, de asemenea, componente cu activitate farmacologică. Chimia ginseng-ului oferă un exemplu bun al modului în care diferiți compuși sunt

Figura 29.14 • Structuri ale ginsenozidelor.

20 (R) Ginsenozid

o plantă poate avea efecte farmacologice opuse.65 Ginsenoside Rb-1 acţionează ca un deprimant al SNC, anticonvulsivant, analgezic şi antipsihotic, previne ulcerele de stres şi accelerează glicoliza şi sinteza ARN nuclear. Ginsenoside Rg-1 stimulează SNC, combate oboseala, este hipertensiv şi agravează ulcerele de stres. În plus, ginsenozidele Rg şi Rg-1 îmbunătăţesc performanţa cardiacă, în timp ce Rb deprimă această funcţie. Unele dintre celelalte ginsenozide prezintă activitate antiaritmică similară cu cea a blocantului canalelor de calciu verapamil şi amiodarona.

Se crede popular că ginseng îmbunătăţeşte concentrarea, rezistenţa, vigilenţa şi capacitatea de a lucra. Se pretinde că utilizarea pe termen lung la pacienţii vârstnici creşte „bunăstarea". Există puţine date din studiile pe oameni. Studiile clinice care au comparat ginseng cu placebo la testele funcţiei cognitive au arătat o îmbunătăţire nesemnificativă statistic. Cu toate acestea, ginseng este un produs popular pe bază de plante recomandat de Comisia Germană E.

Ciulin de lapte

Ciulinul de lapte (Silybum marianum) este un membru al Asteraceae, o familie care include margarete, asteri şi ciulini. Planta are o gamă largă în întreaga lume şi se găseşte în Marea Mediterană, Europa, America de Nord, America de Sud şi Australia. Seminţele plantei de ciulin de lapte au fost folosite de 2.000 de ani ca hepatoprotector.66,67 Această utilizare poate fi urmărită în scrierile lui Pliniu cel Bătrân (23-79 d.Hr.) la Roma, care a raportat că sucul plantei ar putea fi folosit pentru „eliminarea bilei". Culpepper din Anglia a raportat că ciulinul de lapte a fost util în „înlăturarea obstrucţiilor ficatului şi splinei şi împotriva icterului".

CHIMIE

Ciulinul de lapte conţine ca constituent activ silimarină (Fig. 29.15),66 care este de fapt un amestec de trei flavanolignani izomeri: silibin (silibinin), silichristin şi silidianin. Silibina este cel mai activ compus hepatoprotector şi antioxidant al amestecului. De asemenea, sunt prezente în plantă flavanolignanii dehidrosilibin, siliandrina, silibinomul şi siliherminul. Alte componente liposolubile sunt apigenina, silibonolul şi acizii linoleic, oleic, miristic, stearic şi palmitic.

MECANISM DE ACŢIUNE

Complexul de silimarină este potrivit pentru acţiunile sale hepatoprotectoare.68 Silimarina suferă un ciclu enterohepatic, trecând de la intestin la ficat şi concentrându-se în celulele hepatice. Sinteza proteinelor este indusă în ficat de silibină, a cărei structură de steroizi stimulează atât sinteza ADN-ului, cât şi a ARN-ului. Prin aceste activităţi se activează capacitatea de regenerare a ficatului. Se spune că silimarina modifică structura membranei celulare exterioare a celulelor hepatice, blocând intrarea substanţelor toxice în celulă. Acest blocaj este atât de pronunţat încât poate reduce rata mortalităţii cauzate de otrăvirea cu Amanita phalloides. Efectul silimarinei poate fi explicat prin proprietăţile sale antioxidante; elimină radicalii liberi. Prin acest efect, nivelul de glutation intracelular creşte, devenind disponibil pentru alte reacţii de detoxifiere. Silibina inhibă enzimele precum lipoxigenaza66, blocând peroxidarea acizilor graşi şi deteriorarea lipidelor membranei. Studiile arată, de asemenea, că silimarina protejează ficatul de amitriptilină, nortriptilină, tetraclorura de carbon şi cisplatină. Când au fost trataţi, pacienţii cu ciroză alcoolică au prezentat o funcţie hepatică crescută, măsurată de enzime. La pacienţii cu hepatită virală acută, silimarina a scurtat timpul de tratament şi a îmbunătăţit nivelurile de aspartat aminotransferaze (AST) şi alanin aminotransferaze (ALT).

În bolile hepatice, silimarina pare să aibă un efect imunomodulator. Activităţile superoxid dismutazei (SOD) şi glutation peroxidazei sunt crescute, ceea ce probabil explică efectul asupra radicalilor liberi. Silimarina are însă un efect antiinflamator asupra trombocitelor umane. Silibina întârzie eliberarea histaminei din mastocitele umane şi inhibă activarea limfocitelor T. Substanţa chimică pare capabilă să reducă nivelurile tuturor claselor de imunoglobuline şi să mărească motilitatea limfocitelor. Extractul de ciulin de lapte şi componentele sale au demonstrat eficacitate în tratarea intoxicaţiei cu hepatotoxină, cirozei şi hepatitei. De asemenea, joacă un rol în sânge şi

Silimarina

Figura 29.15 • Silimarina din ciulinul de lapte.

imunomodulare şi în lipide şi funcţia biliară. Efectul general este cauzat de proprietăţile de captare a electronilor ale flavanolignanilor, capacitatea de regenerare îmbunătăţită a ficatului şi alterarea membranelor celulelor hepatice care blochează intrarea toxinelor.

Valeriană

Valeriana (Valeriana officinalis) se găseşte în regiunile temperate din America de Nord, Europa şi Asia. Rizomul uscat de valeriană conţine un ulei volatil cu miros neplăcut care este atribuit acidului izovaleric. În ciuda mirosului, valeriana este un ajutor sigur şi eficient pentru somn.

CHIMIE

Trei clase de compuşi au fost legate de proprietăţile sedative ale valerianei. Rizomul conţine monoterpene şi sesquiterpene (acid valerenic şi derivatul său acetoxi), iridoizi (valepotrioaţi) şi alcaloizi piridină (Fig. 29.16).69,70 În prezent, nu este posibil să se precizeze ce clasă de compus este responsabilă de activitatea sedativă. Majoritatea cercetătorilor cred că valepotrioatul este componenta activă, dar unele studii au arătat că acidul valerenic este mai puternic.

Extractele apoase şi hidroalcoolice de valeriană induc eliberarea acidului [3H]y-aminobutiric (GABA) din preparatele sinaptozomale. Extractele par să aibă aproape aceleaşi efecte ca benzodiazepinele, cu excepţia faptului că valeriana nu acţionează asupra Na+/K+-ATPazei. Acidul valerenic inhibă transaminaza GABA. Acest efect ar creşte efectul inhibitor al GABA în SNC.

Nu există nicio îndoială că valeriana este sigură şi eficientă ca ajutor pentru somn. Folosită corect, este una dintre cele mai recomandate ierburi.

Doză: 400 până la 900 mg extract standardizat cu 0,5 până la 1 oră înainte de culcare.

Busuioc cerbilor

Pennyroyal (Hedeoma pulegeoides, Mentha pulegium) este un exemplu de plantă extrem de toxică. Planta este membră

Alcaloid piridină

Figura 29.16 • Constituenţii chimici ai valerianei.

din familia mentei, Labiatae. Frunzele uscate şi vârfurile înflorite ale plantei conţin de la 16% până la 30% ulei, constând din pulegonul monoterpen (Fig. 29.17).71 Uleiul mai conţine taninuri, a- şi ^-pinene, alte terpene, alcooli cu lanţ lung, piperitenone şi parafină.

Se crede că toxicitatea pennyroyal este rezultatul pulegonului71 din ulei. Citocromul P450 catalizează metabolismul pulegonului pentru a produce metabolitul toxic mentofuran (Fig. 29.17). Posibil, unele dintre celelalte terpene sunt supuse oxidării şi la metaboliţi activi. Mentofuranul, metaboliţii altor terpene şi pulegonul în sine epuizează glutationul hepatic, ducând la insuficienţă hepatică. Această ipoteză mecanicistă este susţinută de faptul că administrarea de acetilcisteină inversează toxicitatea.

Pennyroyal a fost folosit ca abortiv încă de pe vremea lui Pliniu cel Bătrân72, un repelent pentru insecte (terpenele din ulei au proprietăţi asemănătoare citronelului), un ajutor pentru inducerea menstruaţiei şi un tratament pentru simptomele sindromului premenstrual. De asemenea, a fost folosit ca antipurici la câini şi pisici.

Când este utilizat ca abortiv, medicamentul provoacă adesea insuficienţă hepatică şi hemoragie, ducând la moarte. Pennyroyal este uneori folosit cu cohosh negru pentru a accelera efectul de avort. S-au raportat comă şi deces. Pennyroyal este un exemplu de plantă care nu are utilizări sigure. Nu ar trebui vândut.

Medicamente din plante utilizate în tratamentul cancerului

Medicamentele anticancer derivate din surse biologice sunt destul de comune şi sunt printre cele mai importante din armamentul terapeutic. Medicamente precum doxorubicină, mitomicina C, mitramicină şi bleomicina există de mult timp şi au aruncat multă lumină asupra tratamentului cancerului. Trei medicamente derivate din plante care şi-au găsit drumul prin studiile clinice merită menţionate aici. Două dintre cele mai cunoscute sunt vincristina şi vinblastina (Fig. 29.18). Aceştia sunt compuşi izolaţi din planta periwinkle Catharanthus roseus. Alcaloizii Vinca se leagă strâns de tubulina din celule şi interferează cu funcţia sa normală în formarea fusului. Alcaloizii Vinca fac tubulina mai puţin stabilă. Rezultatul net este oprirea în metafază a diviziunii celulare. Paclitaxelul (Taxol, Fig. 29.18) a fost iniţial izolat din ace sau scoarţă de tisa Pacificului. Deoarece apare într-o concentraţie foarte mică în plantă, a fost dezvoltată o metodă semisintetică pentru producerea acesteia. Taxolul se leagă de tubulină ca şi alcaloizii Vinca, dar face ca structura tubulinei să fie hiperstabilă, astfel încât nu poate funcţiona. Din nou, rezultatul net este oprirea în metafaza.

Figura 29.18 • Vincristina şi vinblastina. Paclitaxel

CHIMIE

Când ne gândim la lemn dulce, ne gândim de obicei la bomboane populare. Lemnul dulce, însă, are o istorie importantă în medicina pe bază de plante. Lemnul dulce este un arbust peren care este indigen din Marea Mediterană şi este cultivat în Orientul Mijlociu, Spania, Asia de Nord şi Statele Unite. Cel mai frecvent soi folosit în scopuri medicinale este Glycyrrhiza glabra var. tipic. Lemnul dulce a fost folosit încă din epoca romană şi a fost descris în scrierile timpurii chineze.

Rădăcina şi rizomii plantei de lemn dulce conţin —5% până la 9% dintr-o glicozidă steroidică numită glicirizină (Fig. 29.19). Sub formă de glicozidă, glicirizina este de 150 de ori mai dulce decât zahărul. De asemenea, sunt prezente triterpenoidele, glucoza, manoza şi zaharoza. Extractele apoase concentrate pot conţine 10% până la 20% glicirizină. Când planta este ingerată, flora intestinală catalizează conversia glicirizinei în acid gliciretic (Fig. 29.19), compusul activ farmacologic. Glicirizina şi acidul gliciretic au proprietăţi antiinflamatorii uşoare. Glicirizina pare să stimuleze secreţia de mucus gastric. Aceasta poate fi originea proprietăţilor antiulceroase ale lemnului dulce. Glicirizina şi acidul gliciretic nu acţionează direct ca steroizi. În schimb, ei potenţează, mai degrabă decât să mimeze, compuşii endogeni.

Există un folclor interesant legat de utilizarea lemnului dulce. În timpul celui de-al Doilea Război Mondial, un medic olandez73 a observat că pacienţii cu ulcer peptic s-au îmbunătăţit dramatic atunci când au fost trataţi cu o pastă care conţine 40% extract de lemn dulce. Medicul a tratat mulţi pacienţi în acest fel, dar în timpul activităţii sale, a observat că a existat un efect secundar grav al medicamentului pe bază de plante. Aproximativ 20% dintre pacienţii săi cu ulcer au dezvoltat un edem reversibil al feţei şi extremităţilor. De la aceste observaţii originale, multe studii au fost efectuate cu rădăcina de lemn dulce. Constatările au rămas aceleaşi; lemnul dulce este util pentru boala ulcerului peptic, dar sunt posibile reacţii adverse mineralocorticoide potenţial grave (letargie, edem, dureri de cap, retenţie de sodiu şi apă, excreţie în exces de potasiu şi creşterea tensiunii arteriale).

Lemnul dulce îşi exercită efectele protectoare asupra mucoasei gastrice prin inhibarea a două enzime, 15-hidroxiprostaglandin dehidrogenaza şi A13-prostaglandin reductază. Inhibarea acestor enzime face ca substraturile lor să crească în concentraţie, crescând nivelurile de prostaglandine în mucoasa gastrică şi provocând un efect citoprotector. Acidul inhibă, de asemenea, 11-^-hidroxisteroid dehidrogenaza74, crescând astfel concentraţia de glucocorticoizi în ţesuturile sensibile la mineralocorticoizi, determinând o retenţie crescută de sodiu, excreţie de potasiu şi tensiune arterială.

În anii 1960, în Europa a fost introdus un compus semisintetic pe bază de acid gliciretic, acidul 4-O-succinilgliciretic (carbenoxolonă). S-a dovedit eficient împotriva bolii ulcerului peptic, dar s-a dovedit mai târziu a fi inferior antagoniştilor receptorilor H2.

Lemnul dulce este, de asemenea, un demulcent eficient, calmează durerile în gât şi este un expectorant şi supresor de tuse.

Lemnul dulce poate provoca reacţii adverse grave. Acestea sunt efectele mineralocorticoide (aldosteronism pseudoprimar), slăbiciune musculară, rabdomioliză şi insuficienţă cardiacă. Otrăvirea cu lemn dulce este insidioasă. Dozele mari pe termen lung sunt extrem de toxice. Lemnul dulce poate potenţa glicozidele digitalice şi poate provoca toxicitate. În cazul agenţilor cardiovasculari care prelungesc intervalul QT, efectele pot fi aditive.

Ce a făcut amendamentul Durham-Humphrey comerţului cu droguri?

Ce enzimă este indusă de sunătoare şi este responsabilă
pentru interacţiunile medicamentoase cu această plantă?

Ce interacţiune medicamentoasă se observă în mod obişnuit cu utilizarea G. biloba?

Care este cel mai problematic aspect al fabricării plantelor din Statele Unite?

Care este componenta sunatoarei despre care se crede acum ca este responsabil pentru efectul antidepresiv al plantei?

Ce medicament pe bază de plante s-a dovedit a fi un hepatoprotector eficient?

Ce medicament pe bază de plante este un tratament eficient pentru ulcerul peptic, deşi cu efecte secundare nefericite?

Ce este un rizom?

REFERINŢE

Strohecker, J.: Medicina alternativă: Ghidul definitiv. Puyallup, WA, Future Medicine Publishing, 1994, p. 257.

Brevort, P.: HerbalGram 44:33-46, 1998.

Solomons, G. şi Fryhle, C.: Chimie organică, ed. a 7-a. New York, John Wiley & Sons, 2002, pp. 3-4.

Tyler, L.: Înţelegerea medicinei alternative. New York, Haworth Herbal Press, 2000, p. 57.

Tyler, VE: Ierburi de alegere. New York, Pharmaceutical Products Press, 1994, p. 17.

Duke, JA şi Avensu, ES: Medicinal Plants of China, voi. 1. Algonac, MI, Publicaţii de referinţă, 1985, p. 122.

Tyler, VE: Ierburi de alegere. New York, Pharmaceutical Products Press, 1994, pp. 17-31.

Blumenthal, M.: HerbalGram 23(49):32-33, 1990.

Winter, R.: Dicţionarul de aditivi alimentari al unui consumator. New York, Crown Publishers, 1984.

Tyler, VE, Brady, LR şi Robbers, JE: Pharmacognosy, ed. a 7-a. Philadelphia, Lea & Febiger, 1976.

Gurley, BJ, Gardner, SF şi Hubbard, MM: Am. J. Health Syst. Farmacia. 57(10):963-969, 2000.

Gurley, BJ, Wang, P. şi Gardner, SF: J. Pharm. Sci. 87(12):1547-1553, 1988.

Betz, JM, şi colab.: J. Assoc. Anal. Chim. Int. 80(2):303-315, 1997.

Tyler, VE: Ierburi de alegere. New York, Pharmaceutical Products Press, 1994, p. 1.

Koltai, M., et. al.: Drugs 42:9-29, 1991.

Suzuki, O., şi colab.: Planta Med. 50:272-274, 1984.

Haas, H.: Arzneipflanzenkunde. Mannheim, BI Wissenschafts, Verlag, 1991, p. 134-135.

Moerman, DE: Plante medicinale ale Americii Native. Raport de cercetare privind etnobotanica, Contrib. 2, Teh. Rep. nr. 19. Ann Arbor, Muzeul de Antropologie al Universităţii din Michigan, 1998.

Bauer, R.: Echinacea: Efecte biologice şi principii active. În Lawson, LD, şi Bauer, R. (eds.). Fitomedicinele Europei: Chimie şi Activitate Biologică. Seria de simpozioane ale Societăţii Americane de Chimie. New York, Oxford University Press, 1998, p. 140.

Bauer, R.: Echinacea: Efecte biologice şi principii active. În Lawson, LD, şi Bauer, R. (eds.). Fitomedicinele Europei: Chimie şi Activitate Biologică. Seria de simpozioane ale Societăţii Americane de Chimie. New York, Oxford University Press, 1998, p. 141.

Bauer, R., Khan, IA, Lotter, H., şi colab.: Helv. Chim. Acta 68:2355-2358, 1985.

Egert, D. şi Beuscher, N.: Planta Med. 58:426-430, 1988.

Bauer, R., Khan, IA şi Wagner, H.: Planta Med. 54:426-430,

1988.

Stimpel, M., Proksch, A., Wagner, H., şi colab.: Infect. Imun. 46:845-849, 1984.

Luettig, B., Steinmuller, C., Gifford, GE, şi colab.: J. Natl. Cancer Inst. 81:669-675, 1989.

Bauer, R., Remiger, P. şi Wagner, H.: Dtsch. Apoth. Ztg. 128:174-180, 1988.

Egert, D. şi Beuscher, N.: Planta Med. 58:163-165, 1992.

Jacobson, M.: J. Org. Chim. 32:1646-1647, 1967.

Bauer, R., Remiger, P. şi Wagner, H.: Phytochemistry 28:505-508,

1989.

Bauer, R.: Echinacea: Efecte biologice şi principii active.

În Lawson, LD, şi Bauer, R. (eds.). Fitomedicinele Europei: Chimie şi Activitate Biologică. Seria de simpozioane ale Societăţii Americane de Chimie. New York, Oxford University Press, 1998, p. 150.

Bauer, R.: Echinacea: Efecte biologice şi principii active.

În Lawson, LD, şi Bauer, R. (eds.). Fitomedicinele Europei: Chimie şi Activitate Biologică. Seria de simpozioane ale Societăţii Americane de Chimie. New York, Oxford University Press, 1998, pp. 158-159.

Blakeman, JP şi Atkinson, P.: Physiol. Plant Pathol. 15:183-192, 1979.

Johnson, ES, Kadam, NP, Hylands, DM, şi colab.: Br. Med. J. 291:569-573, 1985.

Murphy, JJ, Hepinstall, S. şi Mitchell, JRA: Lancet ii:189-192, 1988.

Collier, HOJ, Butt, NM, McDonald-Gibson, WJ, şi colab.: Lancet ii:922-923, 1980.

Makheja, AM şi Bailey, JM: Lancet ii:1054, 1981.

Makheja, AM şi Bailey, JM: Prostaglandins Leukotrienes Med. 8:653-660, 1982.

Thakkar, JK, Sperelaki, N., Pang, D., şi colab.: Biochim. Biophys. Acta 750:134-140, 1983.

Hepinstall, S., Groenewegen, WA, Knight, DW, şi colab.: În Rose, C. (ed.). Probleme curente în neurologie: 4. Progrese în cercetarea cefaleei. Actele celui de-al 6-lea Simpozion Internațional de Migrenă

Londra, John Libbey & Co. Ltd., 1987, pp. 129-134.

Bork, PM, et al.: FEBS Lett. 402:85-90, 1997.

Bohlmann, F. şi Zdero, C.: Phytochemistry 21:2543-2549, 1982.

Kupchan, SM, Fessler, DC, Eakin, MA, şi colab.: Science 168:376-377, 1970.

Hepinstall, S., Groenewegen, WA, Spangenberg, P., şi colab.: Folia Haematol. 115:447-449, 1988.

Hepinstall, S., Groenewegen, WA, Spangenberg, P., şi colab.: J. Pharm. Pharmacol. 39:459-465, 1987.

Hepinstall, S., Awang, DVC, Dawson, BA, şi colab.: J. Pharm. Pharmacol. 44:391-395, 1992.

Monografia E a Comisiei Germane, 1999.

Reuter, HD: Chimia şi biologia Hypericum perforatum (sânătoarea). În Lawson, LD, şi Bauer, R. (eds.). Fitomedicinele Europei: Chimie şi Activitate Biologică. Seria de simpozioane ale Societăţii Americane de Chimie. New York, Oxford University Press, 1998, pp. 287-298.

Tyler, VE, Brady, LR şi Robbers, JE: Pharmacognosy, ed. a 9-a. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988, p. 148-150.

Fetrow, CW şi Avila, JR: Manualul profesioniştilor de medicamente complementare şi alternative. Springhouse, PA, Springhouse Corporation, 1999, p. 123.

Tyler, VE: Ierburi de alegere. New York, Pharmaceutical Products Press, 1994, p. 125.

Gruenwald, J.: HerbalGram 34:60-65, 1995.

Koch, HP şi Lawson, LD: Usturoiul: ştiinţa şi aplicarea terapeutică a Allium sativum şi a speciilor înrudite. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp. 25-36.

Lawson, LD: Usturoiul: o revizuire a efectelor sale medicinale şi a compuşilor activi indicaţi. În Lawson, LD, şi Bauer, R. (eds.). Fitomedicinele Europei: Chimie şi Activitate Biologică. Seria de simpozioane ale Societăţii Americane de Chimie. New York, Oxford University Press, 1998, pp. 180-186.

Koch, HP şi Lawson, LD: Usturoiul: ştiinţa şi aplicarea terapeutică a Allium sativum şi a speciilor înrudite. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp. 135-212.

Tyler, VE: Ierburi de alegere. New York, Pharmaceutical Products Press, 1994, pp. 57-58.

Blatherwick, NR, şi Long, ML: J. Biol. Chim. 57:815-818, 1923.

Sabota, AE: J. Urol. 131:1013-1016, 1984.

Soloway, MS şi Smith, RA: JAMA 260:1465, 1988.

Ofek, I., şi colab.: N. Engl. J. Med. 324:1599, 1991.

Tyler, VE: Ierburi de alegere. New York, Pharmaceutical Products Press, 1994, p. 109.

Fetrow, CW şi Avila, JR: Manualul profesioniştilor de medicamente complementare şi alternative. Springhouse, PA, Springhouse Corporation, 1999, p. 278.

Hansel, R.: Phytopharmaka, ed. a II-a. Berlin, Springer-Verlag, 1991, p. 59-72.

Fetrow, CW şi Avila, JR: Manualul profesioniştilor de medicamente complementare şi alternative. Springhouse, PA, Springhouse Corporation, 1999, p. 279.

Fetrow, CW şi Avila, JR: Manualul profesioniştilor de medicamente complementare şi alternative. Springhouse, PA, Springhouse Corporation, 1999, p. 282.

Tyler, VE: Ierburi de alegere. New York, Pharmaceutical Products Press, 1994, p. 172.

Flora, K.: Am. J. Gastroenterol. 93:139-143, 1998.

Salmi, A. şi Sarna, S.: Scand. J. Gastroenterol. 174:517-521, 1982.

Fetrow, CW şi Avila, JR: Manualul profesioniştilor de medicamente complementare şi alternative. Springhouse, PA, Springhouse Corporation, 1999, p. 430.

Hansel, R.: Phytopharmaka, ed. a II-a. Berlin, Springer-Verlag, 1991, p. 252-259.

Krieglstein, J. şi Grusla, D.: Dtsch. Apoth. Ztg. 128:2041-2046,

1988.

Anderson, IB: Ann. Intern. Med. 124:726-734, 1996.

Fetrow, CW şi Avila, JR: Manualul profesioniştilor de medicamente complementare şi alternative. Springhouse, PA, Springhouse Corporation, 1999, p. 499.

Nieman, C.: Chim. Medicament. 177:741-745, 1962.

Baker, ME şi Fanestil, DD: Lancet 337:428-429, 1991.

ANEXA^IX

Log P, Log D şi pKa calculate

Valorile log P, log D la pH 7 şi pKa sunt de la Chemical Abstracts Service, American Chemical Society, Columbus, OH, 2009 şi au fost calculate folosind software-ul Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) V8.14 pentru Solaris (©1994-2009 ACD/Labs). Valorile pKa sunt pentru grupele BH+ cele mai acid HA şi cele mai slab acide. Acestea din urmă reprezintă azotul cel mai bazic. Reţineţi că valorile pKa pentru acizii HA care depăşesc 10 până la 11 înseamnă că va exista o contribuţie anioică mică, dacă este deloc, în intervalele de pH

utilizate în formulările farmaceutice şi în intervalele de pH fiziologic. În mod similar, pentru acizii BH+, va exista o contribuţie cationică mică, dacă este deloc, pentru valorile pKa sub 2 până la 3. Deoarece Chemical Abstracts nu raportează valori fizico-chimice calculate pentru compuşii ionizaţi, inclusiv sărurile şi compuşii de amoniu cuaternar, valorile log P din acest apendice sunt pentru forma neionizată.

PKa pKa

pKa pKa

Numele jurnalului D la Numele jurnalului D la

pKa pKa

Numele jurnalului D la Numele jurnalului D la

pKa pKa

Numele jurnalului D la Numele jurnalului D la

INDEX

Notă: numerele paginilor urmate de numele generic „f”.

O

AAS. Vedeți androgen(i)

Abacavir, 345

Abarelix acetat, 6991, 700-701, 700f

Abbokinaza. Vezi Urokinaza

Abciximab, 149, 629

Abilify. Vezi aripiprazol

Abitrexat. Vezi Metotrexat

Abmoclorina. Vezi Clorambucil

Etanol absolut, 182

Specificitate absolută, 885

Modele de absorbție, distribuție, metabolism şi eliminare (ADME), pentru proiectarea medicamentelor asistată de computer, 25

Acarbose, 662-663, 687-688, 687f-688f

Accuretic. Vezi clorhidrat de quinapril

AS. Vezi enzima de conversie a angiotensinei Acebutolol, 552-553, 553f-554f

Acetaldehida, în metabolismul alcoolului, 182 Acetaminofen

ca antipiretic, 803-806, 804f-806f

conjugarea lui, 89-90, 92, 97, 99

metabolismul, 8, 73-74

toxicitate în, 805-806, 806f

Acetanilid, 803-804

Acetohexamidă, 660, 671f, 673t, 676, 677f, 680 metabolismul, 59, 61, 80, 82

Acetofenonă, metabolismul 80-82 (+)-trawx-(1S,2S)-acetoxiciclopropiltrimetilamoniu, 565, 566t

Săruri de acetoxietil oniu, 5671 2-acetilaminofluoren, metabolismul, 73-74 Acetilare, 97-102

Polimorfismul de acetilare, 101

Acetilcolina (ACh), 24, 558

flexibilitate conformaţională a, 29-30, 29f

conformarea lui, 564-565, 565f

stimularea ganglionară prin hidroliza 596-597, 597f a, 570-571, 572f

transmiterea joncţiunii neuromusculare şi, 599-600 ca neurotransmiţător, 558-559, 563-564, 563f-564f, 596-597, 597f

efect nicotinic al, 597-598

farmaceutic, 568

eliberarea, 563-564, 563f

depozitare a, 563, 563f

relaţii structura-activitate ale, 566-567, 566f-567f, 567t

structura a, 558

sinteza, 563-564, 563f-564f

Clorura de acetilcolină, 568

Receptorii pentru acetilcolină, 559-563

activarea, 562-563, 562f

muscarinic, 560-563, 561f-562f, 566-567, 566f nicotinic, 559-560, 559f-560f, 559t

Acetilcolinesteraza (AChE), 558, 563-564, 563f acţiunea, 570-572, 572f

inhibarea, 570-572, 571t-572t, 572f fosforilarea, 577-578, 577f-578f reactivarea, 577-578, 577f

Inhibitori de acetilcolinesterază, 570-572, 571t-572t, 572f

ireversibil, 572t, 577-581, 577f-578f, 580f reversibil, 572-576, 572t, 573f

Acetil-CoA, 563-564, 563f-564f

Acetilmetadol (LAAM), 788f, 789 Acid acetilsalicilic. Vezi Aspirina ACh. Vezi Acetilcolina

Durere. Vezi Acetilcolinesteraza

Acidoză, activitate antiaritmică şi, 632

Acizi, 12-17

conjugat, 12, 13t

definiţia, 12

ionizare procentuală, 14-16, 15f-16f

reacţii, 12, 13t puterea de, 12, 14, 14t

AcipHex. Vezi Rabeprazol sodic

Acitretin, timpul de înjumătăţire al, 6

Aclovate. Vezi dipropionat de alclometazonă

Imunitatea dobândită, 159t, 161-165 înnăscută vs., 159, 159t

Acrivastine, 7411, 756-757

ACT-D. Vezi Dactinomicina-D

ACTH. Vezi Hormon adrenocorticotrop;

Corticotropina

Acthar. Vezi injecţia cu corticotropină

Acthar Gel. Consultaţi Injecţia cu corticotropină în depozit

Acthrel. Vezi Corticorelin

Actidil. Vezi clorhidrat de triprolidină

Actinomicina, 260t, 384, 384f, 388

Actinomicina-D. Vezi Dactinomicin-D Actinospectocin. Vezi Spectinomicina clorhidrat
Potenţiale de acţiune, permeabilitatea membranei neuronale

în timpul, 719-720

Actiq. Vezi fentanil

Activează. Vezi Alteplase; Alteplază, recombinantă

Activella, 846t

Inhibarea ireversibilă direcţionată pe situs activ, 25

Actonel. Vezi Risedronat de sodiu

Actoplus Met. Vezi Metformin; Pioglitazonă

Actos. Vezi Pioglitazonă

Actron. Vezi Ketoprofen

Artrita gutoasă acută, 810-811, 810f

Durere acută, 776-777

Factori de fază acută, 160, 1601

Aciclovir, 341

metabolismul, 7-8

Acilaze, rezistenţă la penicilină şi, 266

AD 32. Vezi Valrubicin

Adalat. Vezi Nifedipină

Adamantanamine, 336

Adapin. Vezi clorhidrat de doxepină

Adaptogen, 970

boala Addison, 857, 859-860

Adefovir dipivoxil, 340-341

Adenina arabinozidă, 40, 40f, 340, 378

Adenozin monofosfat (AMP), 561-563

în agregarea trombocitară, 657, 657f

în relaxarea muşchilor netezi, 618-619, 619f

Protein kinaza activată de adenozin monofosfat

(AMPK), activarea metforminei prin, 686

Adenilat ciclază, 562-563, 562f secreţie de acid gastric şi, 760, 761f

ADH. Vezi Vasopresină

Adjuvanţi, vaccinuri şi, 176-177

ADM. Vezi clorhidrat de doxorubicină

Modele ADME. Vezi Absorbţie, distribuţie, metabolism şi eliminare

ADR. Vezi clorhidrat de doxorubicină

Hormonii cortexului suprarenal, 853-864, 854f-857f, 858t, 860f, 864f

activitățile biologice ale, 855-856 biosinteza, 854-855, 854f endogenă, 853-854 metabolismul, 855, 855f antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi,

615, 864

clase structurale ale, 856-859, 856f-857f, 858t utilizări terapeutice ale, 859-860

Adrenalină. Vezi Epinefrină

Agenți adrenergici, 519-555, 520t

antagoniști ai receptorilor adrenergici, 545-555 neurotransmițători, 519-524

medicamente care afectează, 528-531

receptori, 524-528 agenți simpatomimetici, 531-545 antagoniști a-adrenergici, 641 agenți blocanți adrenergici, 519

Medicamente adrenergice, 558

central activ, 641-642 Neurotransmițători adrenergici, 519-524, 520t

biosinteza, 519, 521f, 522

medicamente care afectează, 528-531 metabolismul, 523-524, 523t, 524f stocarea și eliberarea, 522 structura și proprietățile fizico-chimice ale, 519,520f

preluarea, 522-523

Receptori adrenergici, 524-528

o, 525-526, 525t-526t, 527f

antagoniști, 545-555

0, 525t, 526-527, 526t, 528f-529f subtipuri de, 524-525, 525t-526t

Stimulanti adrenergici, 519 Inhibitori ai sistemului adrenergic, 639 Hormon adrenocorticotrop (ACTH), 810, 855, 891,892t

injecție cu hormon adrenocorticotrop,

891.892t

Adria. Vezi clorhidrat de doxorubicină Adriamicină. Vezi clorhidrat de doxorubicină Adrucil. Vezi 5-Fluorouracil

Toxoid difteric şi tetanic adsorbit, 173 Toxoid tetanic şi difteric adsorbit pentru adulţi, 174

Toxoid tetanic adsorbit, 173

Adsorbţia virusului, 333

Advil. Vezi Ibuprofen

AeroBid. Vezi Funisolide

Aerosporină. Vezi sulfat de polimixină B AF-DX 116, 567, 568f

Aflatoxina B1, metabolismul, 54, 56

Boala somnului africană, 221

Afrin. Vezi Oximetazolina

Afrinol. Vezi L-(+)-Pseudoefedrin Aftat. Vezi Tolnaftate

Vârsta, metabolismul medicamentelor şi, 104

Agenerase. Vezi Aglutinarea cu Amprenavir, imunologic, 164

Agregarea, a proteinelor recombinante, 134 Aggrenox. Vezi Dipiridamol

Îmbătrânirea, a colinesterazelor, 578, 578f a-Agonişti, 534-535, 540 oq-Agonişti, 525, 525t-526t «2-Agonişti, 525, 525t-526t ^-Agonişti, 540-540

^2-Agonişti, 525, 525t-526t

^3-Agonişti, 543

Akineton. Vezi Biperiden

Clorhidrat de Akineton. Vezi clorhidrat de biperiden

Alamast. Vezi Pemirolast soluţie oftalmică de potasiu

Albamicină. Vezi Novobiocin sodiu Albendazol, 226

Albiglutidă, 690f, 691 Albuminoide, 883t

Albumine, 883t

Albuterol. Vezi Salbutamol

Alclometazonă, 861

Dipropionat de alclometazonă, 857f Alcofenac, metabolismul, 53

Alcool(i)

ca agenţi antiinfecţioşi, 181-182 metabolismul, 181-182 ca sedative-hipnotice, 455^56

Intoleranţă la alcool, cefalosporine şi, 285 Aldactone. Vezi Spironolactonă

Aldehid oxidaza, 78

Aldehide

ca agenţi antiinfecţioşi, 182-183 ca sedative-hipnotice, 456-457

Aldesleukin, 141, 909t, 911

Aldomet. Vezi Methyldopa

Clorhidrat de ester aldomet. Vezi clorhidrat de metildopat

Aldosteron, 821/, 853-857, 854/, 856/, 858t Antagonişti de aldosteron, 615, 864

Aleglitazar, 682, 683/ Alemtuzumab, 148 Alendronat de sodiu, 707t, 708 Aleve. Vezi Naproxen Alfenta. Vezi Alfentanil

Alfentanil, 787/, 788

Alferon N. Vezi Interferon alfa-n3

Alfuzosin, 548

Alidaza. Vezi Hialuronidază pentru injecţie

Alimta. Vezi Pemetrexed

Aliskiren, 614-615

Alcaloză, activitate antiaritmică şi, 632

Anestezice cu alcani, relaţii structură-activitate ale, 712-713, 712/

Anestezice cu alcanol, 713 Alkeran. Vezi Melphalan Alchilamine antihistaminice. Vezi Antihistaminice propilamine

Agenţi de alchilare, 358-372 busulfan, 362, 364/, 369-370 dacarbazină, 366-367, 367/-368/, 371 agenţi individuali, 368-372 mecanism de acţiune al, 358-359, 358-359, 358-359, 358/-358/-372 azot muştar nitrozouree, 365, 366/-367/ compuşi organoplatinici, 362-365, 365/ procarbazină, 366-367, 367/-368/, 371 rezistenţă la, 359 temozolomidă, 366-367, 366-367, 386-367, 386/-363/6-363/-367 364/, 369

Alchilare monoalchilare, 361-362 procedeu de, 358-359, 358/-359/

Clorura de alchilbenzildimetilamoniu, 187-188 Allegra. Vezi clorhidrat de fexofenadină

Reacţii alergice

la cefalosporine, 285 glucocorticoizi pentru, 859, 860/, 863 rol histamină în, 736, 739-740 la anestezice locale, 724-726 la peniciline, 268-269

Allicin, 967/, 968

Alliin, 967-968, 967/ Alopurinol, 809/, 811 Acid all-trans-retinoic. Vezi Tretinoin Alilamine antifungice, 199-200 Atomi de carbon alilici, reacţii oxidative la, 55-58 Alilizopropilacetamidă, metabolismul, 55-56 Almotriptan, 812-814, 812t, 813/

Alogliptin, 692, 694/

Alomidă. Vezi Lodoxamidă trometamina

Alphagan. Vezi emisia de particule alfa de brimonidină, 414 Alprazolam, 449-450

Alprostadil, 876-877

Alrex. Vezi etabonat de Loteprednol

Altace. Vezi Ramipril

Alteplase, 889

recombinant, 908t, 910

Cale alternativă a complementului, 160-161, 160/Altretamina, 371-372

Alupent. Vezi Metaproterenol

Amantadină, 336, 478 metabolismul, 69-70 metilare, 103-104

Amarant, metabolismul, 84-85

Amaryl. Vezi Glimepiridă Ambenonium, 572t

Clorura de ambenoniu, 575 Ambien. Vezi Zolpidem

Clorhidrat de ambodril. Vezi clorhidrat de bromodifenhidramină

Ambrisentan, 638

Amcill. Vezi Ampicilină Amcinonidă, 857/, 861 AMD-3100, 351

Amebiasis, 220

Amenoree, progestative pentru, 839

Amerge. Vezi Naratriptan

Amfenac, 799/, 800

Amigesic. Vezi Salsalate

Amikacin, 294, 299-300

inactivarea, 296

Amikin. Vezi Amikacin

Amino-5-nitroindazol, conjugare a, 90-91 Soluţii de aminoacizi, 881

Aminoalcooli, 592-594

Esteri de aminoalcool, 588-591

Eteri de aminoalcool, 591-592

Eteri aminoalchilici. Vezi Antihistaminice etanolamină Anestezice locale aminoamide, 726-729, 727/-728/ Aminoamide, 594-595

Acid p-aminobenzoic (PABA), 217

acetilarea, 97, 100

în reacţii alergice la anestezice locale, 724-726 Aminoglutetimidă, 835/, 836
Aminoglicozide, 260t, 294-301

chimia de, 294-295

descoperirea, 294

mecanismul de acţiune al, 295

rezistenţă microbiană la, 295-296

spectrul de activitate al, 295

relatii structura-activitate ale, 296-297 tipuri de, 297-301

^-Aminocetone, 467^68

Aminochinoline, 246t-247t, 248-250, 249/

Aminochinoline, 246t-247t, 250-251, 250/ Aminosalicilat de sodiu, 217

Acid aminosalicilic, 807/

Acid p-aminosalicilic (PAS), 215, 217

acetilarea, 97, 100

Amiodarone, 636

Amitiza. Vezi Lubiprostone

Clorhidrat de amitriptilină, 512

metabolism de, 8, 55/

metaboliţi ai, 111

Amlodipină, 623t, 626

Amobarbital, 454, 454t

metabolismul de, 59-60

Amodiaquine, 248, 249/, 250

Amoxapină, 513

Amoxicilină, 15, 268, 269t, 272-273

Amoxicilină-clavulanat de potasiu, 275

Amoxil. Vezi Amoxicilină

AMP. Vezi adenozină monofosfat Sulfat de amfetamină, 506t, 507, 533

metabolismul, 48, 68-69, 83, 104-105

Amphicol. Vezi Cloramfenicol

Amfotericină B, 197-198, 260t Amfotericine, clasificarea chimică a, 260 Ampicilină, 268-269, 269t, 272 Ampicilină-sulbactam, 276

AMPK. Vezi protein kinaza activată de adenozin monofosfat

Amprenavir, 349-350

Amrinone, 646-647

Analogi de amilină, 689-690, 689/

Nitrit de amil, 617, 620-621, 620t

Amytal. Vezi Amobarbital

Steroizi anabolizanţi androgeni. Vedeţi androgen(i)

Steroizi anabolizanţi, 849-850

Anadrol-50. Vezi Oximetolonă

Anafranil. Vezi Clomipramină clorhidrat Analeptics, 504-505

Analgezice, 776-815

medicamente antireumatice modificatoare de boală, 806-809, 807/ pentru gută şi hiperuricemie, 809-811, 809/-810/ AINS, 792-806, 793/, 794t, 795/-797/, 795/-797/, 7919,/-, 804/-806/

opioide, 777-792, 779/-784/, 787/-789/, 791/ triptani, 811-814, 812t, 813/

urinar, 214

scara Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, 777, 777/

Inhibitori analogi, 348

Răspuns anamnestic, 163, 164/

Ananase. Vezi Bromelaine

Anaprox. Vezi Naproxen

Anastrozol, 835/, 836

Ancef. Vezi Cefazolin sodiu

Ancobon. Vezi Flucitozină

Androgen(i), 847-853, 848/-849/, 848t, 851/-853/ antiandrogeni, 851-852, 851/ activităţile biologice ale, 847, 848/

danazol, 849/, 851

endogen, 847 metabolismul, 847, 848/

inhibitori de 5a-reductază, 852, 852/-853/ SARM-uri, 853, 853/ în sport, 849-850

clase structurale ale, 847-848, 848t, 849/ utilizări terapeutice ale, 848-849 Receptori de androgeni (AR), 825 Decanoat de androlon, 849/

Androstenedionă, 821/, 823/, 847, 848/ Anectină. Vezi clorură de succinilcolină Anestezie, generală, etapele, 711 Agenţi anestezici, 588 Anestezice, 711-730

anestezice generale inhalatorii, 711-716, 712t, 714/-716/ anestezice generale injectabile, 716-718, 717/-718/ locale, 718-730, 718/-719/, 721/-722/-, 721/-722/-, 7/2

Cameră pentru furie, 417-418, 417/ Angina pectorală, 617 Angiotensină, 607-609, 608/-609/ Amida angiotensinei, 905 Antagonişti ai angiotensinei, 612-614 Enzima de conversie a angiotensinei (ACE), conversia angiotensinei (ACE), conversia angiotensinei inhibitori de enzime,

609-610, 610/

promedicamente, 610-612, 611/, 612t Angiotensină II, 607-609, 608/-609/, 614 Blocanţi angiotensinei II, 612-614 Angiotensinogen, 607, 608/, 614 Blocanți ai receptorilor angiotensinei, 608/-608/, 614 (AR983), blocanţi ai angiotensinei Acid anhidrodesacetilcefalosporoic, 279 4-Anilidopiperidine, 786-788, 787/ anilină

acetilarea, 97, 100 metabolismul, 70-71, 73-74 sulfonamide substituite cu anilină, 230 Anipamil, 623t Anisindione, 658

Radiaţii de anihilare, ţânţar 414 Anopheles

controlul, 244-245

malarie şi, 242

Ansaid. Vezi Flurbiprofen Ansamycins, 218 Anspor. Vezi Cephradine Antabuse. Vezi Disulfiram Antazoline phosphate, 746 Antergan. Vezi antihelmintice fenbenzamină, 224-227 Antracicline, 385-389, 385/-387/ Antiadrenergice, 519

Antiandrogeni, 851-852, 851/ Agenţi antianginosi, 617-629, 618/-619/, 620t, 622/-625/, 623t

agenţi antitrombotici, 627-629

antagonişti de calciu, 622-627, 622/-625/, 623t metabolismul miocardic şi, 618, 618/ nitrovazodilatatoare, 618-622, 619/, 620t blocante ale canalelor de sodiu, 627

Agenţi antiaritmici, 629-637, 630/-631t, 634/ mecanisme de aritmie, 630-631, 630/ electrofiziologie cardiacă și, 629-630, 630/ clasa I (depresor membranar), 631-631t clasa II, 6-31/blocker, (^6-31t), 631, 631t, 636 clasa III (prelungitoare de repolarizare), 631, 631t, 636-637

clasa IV (blocante ale canalelor de calciu), 631-632, 6311, 637

pH-ul şi activitatea, 632 Potenţele antibacteriene, ale alcoolilor, 181 Antibioticele, 258-326

aminoglicozide, 260t, 294-301 antifungic, 196-199 ca agenţi antiinfecţioşi, 180 antineoplazici, 383-400

actinomicine, 260t, 384, 384/, 388 antracicline, 385-389, 385/-387/ bleomicina, 394-396, 395/ camptotecine, 391-394, 392/-392/-393,9-393/-393/-393/-393/-393/-392/-393/-

393/-393/-393/-393/-393/-393/-393/-393/-393/-393/-392 390/-391/ mecanism de acţiune al, 383-384 taxani, 398-400, 398/-399/, 400t alcaloizi vinca, 396-398, 396/, 972

Antibiotice (continuare)

agenţi antituberculari, 218-220

^-lactam, 260-261

^-inhibitori de lactamaze, 274-278 cefalosporine, 278-293

clasificarea chimică a, 260

producţie comercială de, 259 stare actuală, 259

descoperirea, 326

fundal istoric pe, 258-259

lincomicine, 313-315

macrolide, 308-313

mecanism de acţiune al, 259-260, 260t rezistenţă microbiană la, 260

monobactams, 293-294

mai nou, 324-326

peniciline, 261-274 polienă, 197-199 polipeptide, spectru de activitate 315-320, 259 sulfonamide, 228-239

sintetice, 206-220

tetracicline, 259-260, 260t, 301-308, 302t, 305t neclasificate, 320-324

Anticorp

reacţii antigen cu, 163-164, 164/

formaţie, 157/, 163

structura moleculară a, 163, 163/ producţie, 146-150, 147/, 157/, 163

tehnici de hibridom, 146-147, 147/

tipuri şi reacţii, 164-165

Medicamente anticancerigene, plante medicinale, 972, 973/ Agenţi anticolinergici, 478

Anticoagulante, 654-658, 654t, 655/-657/ mecanisme ale, 655-656, 656/ recombinant, 144

Anti conformatii, 28, 28/

Anticonvulsivante, 491-501

carbamazepină, 53, 86, 88, 497 498, 498/ stări de boală care necesită, 491-492 felbamat, 498-499, 499/

flurofelbamat, 498-499, 499/ fosfenitoină, 495-497, 496/ dezvoltarea viitoare a, 501 gabapentin, 493, 498, 498/ mecanismul de acţiune al, 492-494

receptori excitatori mediaţi de glutamat, 494

Receptori GABAA, 493 494 canale ionice dependente de tensiune, 492-493

pentru durerea neuropatică, 492

roman cu spectru larg, 499-500, 499/ oxcarbamazepină, 497-498, 498/ fenobarbital, 48, 454-455, 454t, 497, 497/ fenitoină, 16, 48 4-1, 51, 4-1, 51, 4-1, 50 492, 492/, 495-497, 496/

pregabalin, 493, 498, 498/

primidonă, 497, 497/

acţiune ţintă moleculară selectivă, 500-501, 501/ acid valproic, 494-495, 495/

Antidepresive, 509-515

0 2 antagonişti, 515

Antagonişti 5-HT1A, 515

diverse, 515

inhibitori ai monoaminooxidazei, 509-510, 510t inhibitori ai recaptării monoaminei, 510-511 inhibitori neselectivi ai recaptării serotoninei-norepinefrinei, 514

inhibitori selectivi ai recaptării norepinefrinei, 514 inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, 513-514, 710 antagonişti 5-HT2A şi, 514-515

Hormonul antidiuretic (ADH). Vezi Vasopresină Antiepileptice. Vezi anticonvulsivante

Antiestrogeni, 832-835, 833/

Agenţi antifungici, 191-206

alilamine, 199-200

antibiotic, 196-199

azol, 200-206, 201/

nucleozidă, 196, 196/

de actualitate, 194-196

Antigenul

reacţii cu anticorpi cu, 163-164, 164/ pentru vaccinuri, 176-177

Factorul antihemofil, 908t-909t, 912

recombinant, 656, 908t-909t, 912-913 Antihistaminice, 737-757

cardiotoxicitatea, 741, 753 cu dublă acţiune, 759-760 antagonişti H1 (clasici) de prima generaţie, 740t-741t, 741-753, 741/, 745/, 747/, 749/, 751/, 753/

consideraţii generale farmacologice şi terapeutice pentru, 739-741, 740t-741t

Antagonişti H2, 760-773, 761/, 762t, 766/, 766t-767t, 768/, 769t

Liganzi ai receptorilor H3, 773, 773/-774/ Liganzii receptorului H4, 773, 773/-774/ stabilizatori ai mastocitelor, 757-759 mecanism de acţiune al, 737 antagonişti H1 (nesedativi) de a doua generaţie, 73-47, 7-7, 73-7, 73-7, relaţii structură-activitate ale, 739, 739/, 740t Agenţi antihiperlipidemici, 647-654, 647/-648/, 649t, 652/

Inhibitori de HMG-CoA reductază, 652-654, 652/ Agenţi antihipersecretori

antihistaminice, 760-765, 761/, 762t inhibitori ai pompei de protoni, 765-773, 766/, 766t-767t, 768/, 769t

Agenţi antihipertensivi, 637-647, 639/-640/, 643/, 645/

Promedicamente inhibitori ai ECA, 610-612, 611/, inhibitori ai sistemului adrenergic 612t, 639 agenţi care epuizează rezervele de neurotransmiţători, 639-641, 639/-640/

antagonişti de aldosteron, 615, 864 antagonişti de angiotensină, 612-614 medicamente adrenergice cu activitate centrală, 641-642 antagonişti ai receptorilor de endotelină, 638-639 inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5, 644 agenţi inotropi pozitivi, agenţi de potasiu647645 644-645, 645/ inhibitori ai sistemului renină-angiotensină, 609-610, 610/

inhibitori de renina, 614-615

antagonişti selectivi a-adrenergici, 641 vasodilatatoare, 642-643, 643/ Agenţi antiinfecţioşi, 179-240

alcooli şi compuşi înrudiţi, 181-183 antihelmintice, 224-227

sulfonamide antibacteriene, 228-239 agenţi antifungici, 191-206 agenţi antipediculari, 227-228 agenţi antiprotozoari, 220-224 agenţi antiscabi, 227-228 agenţi tensioactivi cationici, 186-188, 187t, 187t, clasificări de clor, - 181t inhibitori de dihidrofolat reductază, 239

coloranţi, 188-189 perspectivă istorică, 179-180 iodofori, 185-186 mercuriali, 189-190 agenţi oxidanţi, 185 fenoli şi derivaţi, 183-185 conservanţi, 193 sulfon, 193 antibiotice sintetice, 206-220 Antiinflamatoare

musetel, 968, 968/ glucocorticoizi, 853-864, 854/-857/, 858t, 860/, 864/

AINS, 792-806, 793/, 794t, 795/-797/, 799/, 801/-802/, 804/-806/ Agenţi antileprotici, 239-240 Antimalarice, 242-256

aminochinoline, 248-250, 249/ 8-aminochinoline, 250-251, 250/ alcaloizi chinona, 245-248, 248/ combinaţii fixe, 253-255 formulări de, 245-256 tendinţe viitoare pentru, 256 indicaţii pentru 246t-247t mecanism de acţiune al, 243/, 245 policiclic, 251-253, 251/ pentru tratament, 246t-247t Agenţi antimaniaci, 468-469 Antimetaboliţi, 372-383

descrierea, 372

folati, 379, 380/-381/ produse, 379-383 purine, 378-379, 378/-379/ pirimidine, 372-378, 373/, 375/ Antiminth. Vezi Pyrantel pamoat Antimoniu, pentru agenţi antiinfecţioşi, 179

Antimuscarinici, 583-584 Agenţi antineoplazici, 355-410 agenţi de alchilare, 358-367 antibiotice, 383-400

actinomicine, 260t, 384, 384/, 388 antracicline, 385-389, 385/-387/ bleomicina, 394-396, 395/ camptotecine, 391-394, 392/-392/-393,9-393/-393/-393/-393/-393/-392/-393/-393/-393/-393/-393/-393/-393/-393/-393/-393/-393/-392 390/-391/ mecanism de acţiune al, 383-384 taxani, 398-400, 398/-399/, 400t alcaloizi vinca, 396-398, 396/, 972 antimetaboliţi, 372-383 arsenic, trioxid de asparaginază40940,40940 bexaroten, 407/, 409 bortezomib, 407-408, 407/-408/ estramustina, 407/, 410 mecanism de acţiune al, 357-358, 357/ inhibitori ai proteinei kinazei, 400-406 temsirolimus, 407/, 410, tretino404, 404-404 409 vitamina E, 931 vorinostat, 407/, 408-409, 409/ Medicamente antiparkinsoniene, 584, 591-592 Agenţi antipediculari, 227-228 Agenţi antiplachetari, 627-629 aspirina, 797

Agenţi antiprotozoari, 220-224 Cefalosporine antipseudomonale, 284 Antipsihotice, 443, 457-469, 478-488 ft-aminocetone, 467^68 agenţi antimaniaci, 468-469 benzamide, 468, 468, 468, 468, 468 benzamide 481-483, 481/ clasificarea, 458, 459t dibenzodiazepine, 463-465 dibenzoxazepine, 463-465 descoperirea şi dezvoltarea, 458 prima generaţie, 478-479 fluorobutirofenone, 465-468 direcţii viitoare pentru 465-468 fenotiazine, 458-463, 462/, 479-481 a doua generaţie, 483-488, 483t tioxantene, 479-481

Antipiretice acetaminofen şi analogi înrudiţi, 803-806, 804/-806/

salicilaţi, 796-798, 797/ Medicamente antireumatice, 806-809, 807/ Agenţi antiscabiosi, 227-228 Medicamente antischizofrenice. Vezi Antipsihotice Agenţi antisecretori, 583-584 Tehnologia antisens, 152 Antiseptice, 180

clasificarea, 180, 181t evaluarea eficacităţii, 180-181 utilizarea necorespunzătoare a, 181 coeficientul fenolului, 183 vindecarea rănilor şi, 180-181 Antisialagogi, 583 Antispastice,

583-584, 588 Agenţi antitrombotici, 583-584, III, 655 627-629 Medicamente antitiroidiene, 663-664 Antitoxină, 165 Agenţi antituberculari, 214-218 antibiotice, 218-220

Agenţi antiulcerosi, 760-773, 761/, 762t, 766/, 766t-767t, 768/, 769t

antihistaminice, 760-765, 761/, 762t inhibitori ai pompei de protoni, 765-773, 766/, 766t-767t, 768/, 769t

Antivert. Vezi clorhidrat de meclizină Agenţi antivirali, 330-352

ţinte biochimice pentru, 331, 333 lianţi ai receptorilor de chemokine, 351 terapii antivirale combinate, 352 inhibitori ai ADN polimerazei, 339-343 inhibitori ai activităţii de fuziune gp41, 352 inhibitori de intrare HIV, 351 inhibitori ai proteazei HIV, 348-351 inhibitori ai integrazei-3333, 338/-339/ metaboliţi ai, 111-112 inhibitori ai neuraminidazei, 336-337 inhibitori nonnucleozidici ai transcriptazei inverse, 347-348

antimetaboliţi nucleozidici, 339-346 inhibitori de revers transcriptază, 343-346 ARN cu interferenţă scurtă, 352

tipuri de, 339-352

Anturane. Vezi Sulfinpirazonă

Anxiolitice, sedative şi hipnotice, clasificarea 443^57 a, 443-444

proprietăţi ale, 444

efecte secundare ale, 444

Apidra. Vezi Insulină glulizină

Apidra Solostar. Vezi Insulină glulizină Apigenină, 968, 968/

Apokyn. Vezi clorhidrat de apomorfină Apolipoproteins, 647, 647/

Clorhidrat de apomorfină, 476-477 Apoproteină, 45

Apoptoză, 356-357, 357/ Apoptozom, 357

Apraclonidină, 538 Apresolină. Vezi Hidralazina Apresoline clorhidrat. Vezi clorhidrat de hidralazină

Ara-C. Vezi Citarabină

Acid arahidonic, 657

Ester 2-glicerol al acidului arahidonic, 517 2-Arahidonil glicerol eter, 517 Aramină. Vezi Metaraminol

Arava. Vezi Leflunomidă

ARB-uri. Vezi Blocanţii receptorilor de angiotensină Arcitumomab, 149

Arduan. Vezi bromură de pipecuroniu

Arecoline, 567

Aredia. Vezi Pamidronat disodic

Arenele, oxidarea, 47-52, 48/, 50/ Arenoli, oxidarea, 47-52, 48/, 50/ Arfonad. Vezi trimetafan camsilat Aricept. Vezi Donepezil

Arimidex. Vezi Anastrozol

Aripiprazol, 467, 483t, 486 487, 487/ Aromasin. Vezi Exemestane

Inhibitori de aromatază, 835-837, 835/ Hidroxilare aromatică, 47-52, 48/, 50/ Aritmii, 629-631

AR-uri. Vezi Receptorii de androgeni

Arsenic, pentru agenţi antiinfecţioşi, 179

Trioxid de arsen, 409

Arsobal. Vezi Melarsoprol Artane. Vezi Artemeter clorhidrat de trihexifenidil, 246t-247t, 252/, 255 Artemisinin, 246t-247t, 252-253, 252/ Artemotil, 252/

Artesunate, 252/, 255 Artriticine. Vezi artrita cu piperazină

gută acută, 810-811, 810/

reumatoid, 806-807

Arthropan. Vezi salicilat de colină

Arthrotec. Vezi Diclofenac; Misoprostol-diclofenac Articaine, 729

Acizi arilacetici, 799-800, 799/ 1^-Halucinogene arilamino, 516-517 Acizi A-arilantranilici, 801-803, 802/ Ariloxipropanolamine, 549-550 Acizi arilpropanoici, 808-0801, 808-0801, 802/ Ariloxipropanolamine 252/

Arzoxifen, 833-834, 833/ AS203. Vezi trioxid de arsen

Acid ascorbic, 954-956, 954/-956/ Palmitat de ascorbil, 956, 956/ Asendin. Vezi Amoxapină

Asmanex. Vezi furoat de mometazonă

L-ASNaza. Vezi Asparaginaza Asparaginaza, 409-410 L-Asparaginaza. Vezi Asparaginase Aspirin, 627-628, 794t, 796-798, 797/

ca agent antiagregant plachetar, 797

ca agent cardiovascular, 798

Selectivitatea COX-1 a, 796

metabolismul, 86

Aspro. Vezi Aspirina

Asamblare, de virus, 333, 335-336 Astemizol, 7401, 753, 754/

Astm, glucocorticoizi pentru, 859, 860/, 863 Atacand. Vezi Candesartan

Atazanavir, 350

Atenolol, 552-553, 553/ Ateroscleroza, 617, 647

Atrombina-K. Vezi Warfarin potasiu Ativan. Vezi Lorazepam

Atorvastatin, 626, 653-654

metabolismul, 48

Atovaquone, 222-223, 246t-247t, 253/, 754755 ATRA. Vezi Tretinoin

Besilat de atracuriu, 596, 601-602, 602/ Atromid-S. Vezi Clofibrat

Vaginită atrofică, HRT pentru, 846 Atropină, 568, 584-585, 597

relaţii structură-activitate ale, 581-582, 588 acţiuni terapeutice ale, 583-584

Sulfat de atropină, 585-586 Atropisol. Vezi sulfat de atropină Atroscine, 586

Atrovent. Vezi Bromură de ipratropiu Augmentin. Vezi Clavulanat-amoxicilină Auranofin, 807/

Aureobazidine, 206-207 Clorhidrat de aureomicină. Vezi clorhidrat de clortetraciclină

Aurolate. Vezi Tiomalat de sodiu de aur Aurotioglucoza, 807/

Semnalizarea autocrină, 356

Automaticitate, 630

Sistem nervos autonom, 558, 596-597 Avandamet. Vezi Metformin; Rosiglitazonă Avandaryl. Vezi Glimepiridă; Rosiglitazona Avandia. Vezi Rosiglitazonă

Avapro. Vezi Irbesartan

Aventyl. Vezi clorhidrat de nortriptilină Avlosulfon. Vezi Dapsone

Avodart. Vezi Dutasteride

Avonex. Vezi interferon beta-1a

Axepin. Vezi Cefepime Axert. Vezi Axid de almotriptan. Vezi Nizatidină

Azactam. Vezi Aztreonam disodic

Azacitidină, 375/, 378 Azaepothilone B. Vezi Ixabepilone Azalides, 312

Nucleozide de azapirimidină, 378 Azatadină, 140t

Maleat de azatadină, 752-753

Azatioprina

conjugarea lui, 96

metabolismul, 7-8

Azelastine, 740t

Soluţie oftalmică de clorhidrat de azelastină, 759 Alcool izopropilic azeotrop, 182

Azilect. Vezi mesilat de rasagilină azimilidă, 637

Aziridină, 361-362

Azitromicină, 312 Azlocilină, 268 Azmacort. Vezi Triamcinolon acetonid Azochloramid. Vezi Chloroazodin Azole antifungics, 200-206, 201/ Azolid. Vezi Fenilbutazonă Azor. Vezi Amlodipină

Aztreonam disodic, 294, 324-325

Azulfidine. Vezi Sulfasalazina

B

Clorhidrat de bacampicilină, 272 Bacitracine, 260t, 315, 317-318

clasificarea chimică a, 260

Rezistenţă bacteriană, la peniciline, 265-267 Vaccinuri bacteriene, 172-173

Factor bactericid, 159-160, 159t Bacterioliză, imunologică, 164 Bacteriofag, pentru clonarea vectorului, 125, 125/ Bactroban. Vezi Mupirocin

BAL. Vezi Dimercaprol

Schema de clasificare Baltimore, pentru viruşi, 330-331, 331t

Bromură de bantină. Vezi Barbiturice de bromură de metantelină, 452-454, 453/, 454t

durata intermediara, 454, 454t

durată lungă, 453-454, 454t mecanism de acţiune al, 452 preparare a, 452-453 durată scurtă, 454, 454t relaţii structură-activitate a, 453, 453/ sulfat de bariu, 432-433

Baze, 12-17

conjugat, 12, 13t

definiţia, 12

procent de ionizare, 14-16, 15/-16/

reacţii, 12, 13t

puterea de, 12, 14, 14t

Fucsin de bază, 189

Basiliximab, 148

Bazofile, 157, 157/

BAY 43-9006. Vezi toxilat de sorafenib

Baycol. Vezi Cerivastatin

Baypress. Vezi Nitrendipină

Bazedoxifen, 833-834, 833/

celule B, 157/, 159

BCNU. Vezi Carmustine

pulbere BC. Vezi salicilamidă

Becaplermin, 138

Becenum. Vezi Carmustine

Dipropionat de beclometazonă, 860/, 861, 863 Beclovent. Vezi Beclometazonă dipropionat Beconase. Vezi Beclomethasone dipropionate ^-Elimination, of recombinant proteins, 132 Belladonna, 584

Benadryl. Vezi Difenhidramină; Clorhidrat de difenhidramină

Clorhidrat de benazepril, 611, 611/, 612t

Benemid. Vezi Probenecid

Benicar. Vezi Olmesartan

Hiperplazia benignă de prostată (HBP), 852

Bentil. Vezi clorhidrat de diciclomină

Benzadrină. Vezi sulfat de amfetamină

Clorura de benzalconiu, 187-188

Benzamide, 468

Benzazepine, dibenzoxazepine şi dibenzodiazepine,

463-465

Benzazocine. Vezi Benzomorphans

Benzedrex. Vezi Propilhexedrina

Clorura de benzetoniu, 188

Benzililcarbocolină, 581

Inhibitori ai pompei de protoni benzimidazol, 765, 766/, 766t-767t, 767-768, 768/

Benznidazol, 223

Benzo[a]piren, metabolismul, 51-52, 52/

Benzocaină, 726

Benzodiazepine, 501

agenţi, 447-451

descoperirea şi dezvoltarea, 445-446

Legarea receptorului GABAA a, 444-445 structura generală a, 445 metabolismul, 446-447, 446/ proprietăţile, 446

Acid benzoic, 191, 195

conjugarea lui, 90-91, 94

Benzomorphans, 786

Clorhidrat de benzfetamină, 506t, 508

metabolismul, 63-64

Benztropină, 478, 591

Benztropină mesilat, 591-592

Alcool benzilic, 191

Benzoat de benzil, 227-228

Atomi de carbon benzilici, reacţii oxidative la, 55 Benzilpenicilină, 260-261, 267-269, 269t
Acid 2-benziltio-5-trifluormetilbenzoic, metabolismul, 75, 77

Bepridil, 623t

Clorhidrat de bepridil, 627

Beriberi, 938

Celulele beta, în tulburările metabolismului glucozei, 667-670,

670/

Betadină. Vezi Povidonă-iod

Betagan. Vezi Levobunolol

Betametazonă, 822t, 857/, 858t, 859, 861

Acetat de betametazonă, 822t

Betametazonă NaPO4, 822t

Betapace. Vezi Sotalol

Betaseron. Vezi interferon beta-1b, recombinant

Betaxolol, 552-553, 553/

Clorura de betancol, 569

Betoptic. Vezi Betaxolol

Bexaroten, 407/, 409

Bexxar. Vezi tositumomab cu iod (131I).

acizi BH+, 15

trecerea barierei lipidice a, 16, 17/

Biapenem, 278

Biaxin. Vezi claritromicină

Bicalutamidă, 851-852, 851/

Bicilină. Vezi Penicilina G benzatină

BICNU. Vezi Carmustine

Bi-Est. Vezi Estriol

Agenţi chelatori bifuncţionali, 419

Biguanide, 685-687, 685f-686f

Bilarcil. Vezi Metrifonat

Biltricicid. Vezi Praziquantel

Bimatoprost, 878

Activitate biologică, izomerie optică şi, 30-31, 31f-32f

Biotehnologie, 119-153 tehnologie antisens, 152 pentru dezvoltarea proteinelor şi peptidelor farmaceutice, 907-909, 908t-909t, 910f

terapia genică, 153 genomica, 150-152, 151f literatura de, 119

dezvoltare de noi medicamente şi, 119-121 prezentare generală a, 119, 120f-121f îngrijire farmaceutică şi, 119 produse, 134-150

producţia de anticorpi, 146-147, 147f

citokine, enzime 136-138, 136t, 137f, 142-145 hormoni, 134-136 truse de testare la domiciliu, 150

interferoni, 138-141, 138f, 139t-140t interleukine, 141-142

anticorpi monoclonali, 147-149

truse de testare cu radionuclizi cu anticorpi monoclonali, 149-150

anticorp monoclonal radionuclid terapeutic, 149-150

factor de necroză tumorală, 142 vaccinuri, 145-146, 146t

ADN recombinat, 121-126, 122f-125f, 123t-124t

Produse farmaceutice derivate din biotehnologie, 908t-909t, 909-913

Bioterapia, 907

Biotină, 947-948, 947f-948f, 947t

Biperiden, 591-593

Clorhidrat de biperiden, 593

Comprimate contraceptive combinate bifazice, 842t-843t, 844

Controlul naşterii. Vezi Agenţi contraceptivi

Bisabolol, 968, 968f

Bisguanidine, 662

Bisoprolol, 552-553, 553f

Bifosfonaţi, 706-708, 706f, 707t

Bithin. Vezi Bitionol

Bitionol, 226

Bitolterol, 542-543

blenoxan. Vezi sulfat de bleomicina

Bleo. Vezi sulfat de bleomicina

Bleomicin, 394-396, 395f

Bleomicin hidrolază, 395

Sulfat de bleomicină, 394-396, 395f

BLM. Vezi sulfat de bleomicina

Blocadren. Vezi Timolol

a-Blockers, 540, 545-549

ireversibil, 546-547, 547f neselectiv, 546

«1-Blocante, 525, 525t-526t, 547-548

«2-Blockers, 548-549

^-Blockers, 540, 549-554

cu activitate de blocant oq, 554

neselectiv, 550-551, 552f relaţie structură-activitate a, 549-550

^1-Blocante, 525, 525t-526t, 551-554, 553f ^-Blocante, ca agenţi antiaritmici, 631, 631t, 636 Factori de coagulare a sângelui, recombinanţi, 142-144, 143t Sânge, coagulare, 54-656, 655f trombocite în, 656-657, 657f

Degradarea sângelui, 656

Tensiunea arterială, reglarea, 637-639, 641 sistemul renină-angiotensină în, 607-609, 608f-609f

Proteinele din sânge, 906-907

BMS-354825. Vezi Dasatinib

Boli osoase, agenţi de tratare, 705-710 bifosfonaţi, 706-708, 706f, terapie cu hormoni 707t, 708-710, 709f anticorpi monoclonali, 710

Formarea oaselor, reglarea serotoninei, 710

Remodelarea osoasă, 705

Bonine. Vezi clorhidrat de meclizină

Bortezomib, 407-408, 407f-408f

Bosentan, 638

Insulină bovină, 668, 668t

HBP. Vezi Hiperplazia benignă de prostată Bradikinina, 607-608, 609f, 905-906 Cancerul de sân

inhibitori de aromatază pentru, 835 tratament cu estrogeni, 831 progestative pentru, 839

Tratamentul SERM al, 832

Brethine. Vezi Terbutaline Bretylium tosylate, 636 Bretylol. Vezi Bretilium tosilat Brevibloc. Vezi Esmolol

Bricanyl. Vezi Terbutaline Brimonidine, 538

Anti-Lewisite britanic. Vezi Dimercaprol Antibiotice cu spectru larg, 259 Bromelain, 890

Bromfenac, 799f, 800 Bromobenzen, metabolismul, 52 Mezilat de bromocriptină, 475-476 Clorhidrat de bromodifenhidramină, 743 Bromfeniramină, 740t

conjugarea lui, 94 metabolismul, 63-64

Maleat de bromfeniramină, 749-750 Tanat de bromfeniramină, 749-750

Brookhaven Protein Databank, 37 BuChE. Vezi Butirilcolinesteraza Bucladin-S. Vezi Buclizine clorhidrat Buclizine clorhidrat, 748 Inmugurire, virusuri, 336

Budesonid, 860f, 861-863 Bufadienolide, 645-646 Bufferin. Vezi Aspirina

Buformin, 685f

Bunolol, metabolismul, 82 Bupivacaină, 31f, 728-729 Buprenorfină, 791

Bupropion, 515 Burimamid, 760, 762t

Terapia arsurilor, sulfonamide topice pentru, 238 Dimensiunea izbucnirii, în infecţii virale, 330 Buserelin, 698, 698f

BuSpar. Vezi Buspirone Buspirone, 515

Busulfan, 362, 364f, 369-370

Busulfex. Vezi Busulfan Butabarbital, 454, 454t Butan, energie potenţială pentru, 34, 34f Butazolidin. A se vedea fenilbutazonă nitrat de butoconazol, 202

Butorfanol, 790 At-Butilnorclorociclizină, metabolismul, 63, 66 Butilparaben, 190

Butirofenone, 481-483, 481f

agenţi, 482-483 descoperirea, 481 mecanismul de acţiune al, 481 calea metabolică a, 482, 482f proprietăţile farmacocinetice ale, 482, 482f Butirilcolinesteraza (BuChE), 570, 5711

fosforilarea, 577-578, 577f-578f reactivarea, 577-578, 577f

Byetta. Vezi Exenatide

C

Cabergolina, 475-476 Cofeina, 505-506, 505t

Calan. Vezi Verapamil Calbindin, 926 Calcifediol, 927t, 928f Calcimar. Vezi Calcitonină, somon Calcipotriene, 927t, 928f Calcitonin, 905

în reglarea calciului, 708 somon (sCT), 708-709

Calcitriol, 708-709, 709f, 925-926, 927t, 928f

Calciu

în os, 705-706 regulament de, 708

Antagonişti ai calciului, 622-627, 622f-625f, cuplarea excitaţie-contracţie 623t în muşchi, 622, 622f canale ionice şi calciu, 623, 623f

Blocante ale canalelor de calciu

ca antianginoase/vasodilatatoare, 623-624, 623f-624f, 623t ca agenţi antiaritmici, 631-632, 631t, 637 efecte cardiovasculare ale, 624

Ioni de calciu

în contracţia/relaxarea musculară, 618-619, 619f, 622, 622f

ca mesager secund, 623 Canale ionice de calciu, 623, 623f-624f Conformaţii calculate, 32-35, 34f-35f cAMP. A se vedea Cyclic AMP Campath. Vezi Alemtuzumab Camptosar. Vezi Irinotecan clorhidrat Camptothecins, 391-394, 392f-393f Cancer. Vezi şi agenţi antineoplazici apoptoza şi, 356-357, 357f sân

inhibitori de aromatază pentru, 835 tratamentul cu estrogeni, 831 progestative pentru, 839 tratamentul cu SERM, 832 ciclu celular şi, 356-357, 356f definiţia, 355 activitate medicamentoasă împotriva, 357-358 endometrial, progestative şi, 839 estrogeni şi receptori1, factori de risc40 şi receptori1, estrogeni şi receptori1, factori de risc40 401t HRT şi, 847 de plante medicinale utilizate pentru, 972, 973f oncogene şi, 356, 356t prostată

antiandrogeni pentru, 851 tratamentul cu estrogeni, 831 căile Ras şi, 401, 402f, 403 infecţii virale şi, 335

Candesartan, 613

Cantil. Vezi Mepenzolat bromură Capastat sulfat, 219-220 Capecitabine, 375, 375f, 377f, 380 Capoten. Vezi Captopril Capreomycin, 219-220 activitate antituberculară a, 215

Capromab pendetide, 150 Capsaicin, 729, 967, 967f Capsicum, 967, 967f Captopril, 609-610, 610f Carafate. Vezi Sucralfate Carbachol, 569, 571, 572t Carbamazepine, 497-498, 498f Metabolizarea, 53, 86, 88

Soluţie topică de peroxid de carbamidă, 185 Carbapenemi, 276-278

Carbarsonă, 220 Carbenicilină disodică, 267-268, 269t, 273 metabolismul, 86-87

Carbenicilin indanil sodiu, 273 Carbidopa, 474, 478

Carbinolamidă, metabolismul, 70, 72 Carbinoxamină, 740t

Maleat de carbinoxamină, 743-744 Carbocholines, 581

Acid carbolic, 179, 183 ^-Carboline, 444 445 Carbomicină A, 308 Sisteme carbon-azot, reacţii oxidative în, 62-73 Carboplatin, 363-365, 365f, 370 Carboprost trometamina, 876

Carboxidă, 182 Carbutamidă, 672f Cardene. Vezi Nicardipină clorhidrat Cardenolides, 645-646

Aritmii cardiace, 629-631 Electrofiziologie cardiacă, 629-630, 630f Glicozide cardiace, 645-647 Receptori muscarinici cardiaci, 561

Cardilate. Vezi tetranitrat de eritritil, Cardiolit diluat. Vezi Techneţiu (99mTc) sestamibi Cardioquin. Vezi poligalacturonat de chinidină Cardiotoxicitatea antihistaminice, 741, 753 Agenţi cardiovasculari, 617-665

agenţi antianginosi, 617-629, 618f-619f, 620t, 622f-625f, 623t

agenţi antiaritmici, 629-637, 630f, 631t, 634f anticoagulante, 654-658, 654t, 655f-657f agenţi antihiperlipidemici, 647-654, 647f-648f, 652ft

agenţi antihipertensivi, 637-647, 639f-640f, 643f, 645f

medicamente antitiroidiene, 663-664

aspirina, 798

agenţi hipoglicemianţi sintetici, 658-669

hormoni tiroidieni, 663

vasodilatatoare, 617-629, 618f-619f, 620t, 622f-625f, 623t

Boală cardiovasculară, 617-618, 618f

Cardizem. Vezi clorhidrat de Diltiazem

Cardomec. Vezi Ivermectina

Cardura. Vezi Doxazosin

Carisoprodol, 456

Carmubris. Vezi Carmustine

Carmustine, 365, 366f, 370-371

a-Caroten, 919-921, 919f, 920t

^-Caroten, 919-921, 919f, 920t

surse de, 923

toxicitatea, 923 y-Caroten, 919-921, 919f Carotenoizi

chimia din, 919-920

surse de, 917, 919

Carteolol, 551, 552f

Cartrol. Vezi Carteolol

Carvedilol, 554-555

Casodex. Vezi Bicalutamidă

PISICĂ. Vezi Tomografia axială computerizată

Cataflam. Vezi Diclofenac

Catapres. Vezi Clonidina; Clorhidrat de clonidină Catecolamine

biosinteză, medicamente care afectează, 528, 529f-530f, 530 endogene, 534-535

depozitarea şi eliberarea medicamentelor care afectează 530-531 Inhibitori ai catecol-D-metiltransferazei (COMT), 477-478

Caverject. Vezi Alprostadil

CBDCA. Vezi carboplatin

CCI-779. Vezi Temsirolimus

CCK-PZ. Vezi Colecistochinină-pancreozimină

CCNU. Vezi Lomustine

2-CDA. Vezi Cladribine

cADN, prepararea, 123, 123f

CEA-Scan. Vezi Arcitumomab

Ceclor. Vezi Cefaclor

Cedax. Vezi Ceftibuten

CEENU. Vezi Lomustine

Cefaclor, 280t, 286

Cefadroxil, 280t, 286

Cefadil. Vezi Cefapirină sodică

Cefamandole, 281t, 283

Cefamandole nafate, 287-288

Cefazolin de sodiu, 281t, 287

Cefepime, 292

Cefixime, 280t, 290-291

Cefizox. Vezi Ceftizoxima de sodiu

Cefmetazol sodic, 282t, 289

Cefobid. Vezi Cefoperazona de sodiu

Cefonicid de sodiu, 281t, 283, 288

Cefoperazonă sodică, 281t, 284, 288-289 Ceforanid, 281t, 283, 288

Cefotan. Vezi Cefotetan disodic

Cefotaximă sodică, 281t, 283-284, 291

Cefotetan disodic, 282t, 289

Cefoxitin sodic, 282t, 289

Cefpirome, 292

Cefpodoxima proxetil, 280t, 290

Cefprozil, 27, 280t, 286-287

Cefrom. Vezi Cefpirome

Ceftazidimă sodică, 281t, 291-292

Ceftibuten, 292

Ceftin. Vezi Cefuroxima axetil

Ceftizoximă de sodiu, 281t, 283-284, 291

Ceftriaxona disodica, 281t, 283-284, 291 Cefuroxima axetil, 280t, 290

Cefuroximă de sodiu, 281t, 283-284, 289-290

Cefzil. Vezi Cefprozil

Celebrex. Vezi Celecoxib

Celecoxib, 792, 794t, 803, 804f

Legarea COX-2 a, 795, 795f

metabolismul, 55, 57

Celexa. Vezi citalopram

Ciclul celular, 356-357, 356f

Membrana celulara

receptori de medicamente și, 10

coeficient de partiție și, 18-20, 19f-20f penicilină și, 266-267

Antigen celular de la agent patogen, vaccin, 166

Celontin. Vezi Metsuximidă

Cenestin. Vezi Estrogeni sintetici conjugați

Medicamente adrenergice cu activitate centrală, 641-642

Sistemul nervos central, 558

Depresive ale sistemului nervos central, 443-469 antipsihotice, 457-469 anxiolitice, sedative și hipnotice, 443-457

Stimulante ale sistemului nervos central, 504-517 analeptice, 504-505 antidepresive, 509-515 metilxantine, 505-506, 505t diverse, 515-517 stimulente psihomotorii, 506-509, 506t

Agenți simpatomimetici centrali, 506-509, 506t indicații medicale pentru, 506-507 produse, 506t, 507-509 structuri ale, 506, 506t

Cefalexină, 280t, 286

Acid cefalosporanic, 278-279

Cefalosporină(e), 260t, 278-293 reacții adverse ale, 285 antipseudomonal, 284 ^-rezistența la lactamaze ale, 282-284, 284f clasificare a, 260, 285, 285t degradarea, 279, 285, 285t degradarea, 279, 285, 285, 285, 285, 285 292-293 istoric, 278 nomenclatura, 278 orală, 279, 282 parenterală, 282 derivate semisintetice ale, 278-279 spectrul de activitate al, 282 structuri ale, 280f-282f tipuri de, 286-293

Cefalosporină C, 278

Cefalosporină P1, 278

Acid cefalosporoic, 279

Cefalotina sodică, 280t, 287

Cepham, 278-279

Cefamicină, 284

parenteral, 282t

Cefamicină C, 284

Cefapirină sodică, 280t, 287

Cefradină, 280t, 286

Cerebyx. Vezi Fosfenitoină

Ceretec. Vezi Tehneţiu (99mTc) exametazime

Cerezyme. Vezi Imigluceraza; Imiglucerază injectabilă Cerivastatin, 654

Cerubidină. Vezi clorhidrat de daunorubicin

Cestocid. Vezi Niclosamid

Infecţii cu cestode, 224-225

Cetazone T. Vezi salicilamidă

Cetirizină, 740t-741t, 755-756

Cetrorelix, 699t, 700f, 701

Cetrotide. Vezi Cetrorelix

Clorura de cetilpiridiniu, 188

Clorhidrat de cevimelină, 570

CG. Vezi gonadotropină corionică cGMP. Vezi GMP ciclic

boala Chagas, 221, 223

Chamazulene, 968, 968f

Muşeţel, 968, 968f

Parametrul steric al lui Charton, 20

Chat. Vezi Colina acetiltransferaza

Agenţi de chelare, 423

Legături chimice, tip de, 25, 25t

Chimioprofilaxie, pentru infecţii virale, 331, 333, 336 Chimioterapia, 355

CHF. Vezi Insuficienţă cardiacă congestivă

Vaccin împotriva varicelei, 170

Ardei iute, 967, 967f

Proteina himerică, 128, 128f

Chinosol. Vezi Oxine

Hidrat de clor, 456-457, 457f

Clorambucil, 360, 360f, 368

Cloramfenicol, 260t, 320-321 conjugare a, 90-91 metabolism, 78-79, 84 spectru de activitate, 259

Palmitat de cloramfenicol, 321 solubilitate a, 4

Sucinat de cloramfenicol de sodiu, 321

Clorhidrat de clorciclizină, 747

Clordiazepoxid, 589

Clordiazepoxid clorhidrat, 447

Gluconat de clorhexidină, 188

Compuşi care conţin clor, 186 Cloroacetaldehidă, 361, 363f

Cloroazodină, 186

Clorobutanol, 190-191

Clorocrezol, 184 2-Clordeoxiadenozină. Vezi Cladribină Cloroetil-ciclohexil-nitrozuree. Vezi Lomustina bis-Cloretil-nitrozuree. Vezi Carmustine Chloroform, metabolism of, 78-79 ^-Chloro-m-xylenol, 184

Cloromicetină. Vezi Cloramfenicol ^-Chlorophenol, 183

Cloroprocaină, 726

Clorochină, 246t-247t, 248-250, 249f, 807f 808 Fosfat de clorochină, 248-250

Clorfenezină carbamat, 456 Clorfeniramină, 740t-741t metabolismul, 80-81

Maleat de clorfeniramină, 749

Clorfentermină, metabolismul, 69-70 Clorhidrat de clorpromazină, 460-461, 461t, 479-481, 480t, 483t

metabolismul, 49, 63-64

Clorpropamidă, 659-660, 671f, 673t, 677f, 680-681 metabolismul, 59-60, 71-72

Clorprothixen, 480 t

Clorhidrat de clortetraciclină, 302t, 305t, 306 Chlor-Trimeton. Vezi Maleat de clorfeniramină Colecalciferol, 923-924, 925f, 926, 927t, 928f bioactivarea, 924, 926f

Colecistochinină-pancreozimină (CCK-PZ), 904 Vaccin holeric, 173

Colesterol, 647-648, 821f, 822t ketoconazol şi, 203 în membrana lipidică, 193, 193f

Răşină de colestiramină, 650-651

Choletec. Vezi tehneţiu (99mTc) mebrofenin colină, 563-564, 563f-564f

Colina acetiltransferaza (ChAT), 563-564, 563f-564f Agonişti colinergici, 564-567, 565f-567f, 565t-567t stereochimia, 564-565, 565f-565f-565f-565f-566t-activitatea relaţiei, structură-activitate 566-567, 566f-567f, 567t

Agenţi de blocare colinergică, 581-596 esteri aminoalcoolici, 588-591 eteri aminoalcoolici, 591-592 aminoalcooli, 592-594 aminoamide, 594-595 diverse, 595-596 alcaloizi solanacei şi relaţii de structură şi analogii58 581-583, 588 cap cationic, 581-582 substituţie ciclică, 582-583 grupare esteratică, 582 grupare hidroxil, 582 sintetică, 588-596 acţiuni terapeutice ale, 583-584

Medicamente colinergice, 558-605 agonişti colinergici, 564-567, 565f-567f, 565t-567t

agenţi de blocare colinergică, 558, 581-596 neurochimie colinergică, 563-564, 563f-564f antagonişti ai receptorilor colinergici, 567-581, 568f receptori colinergici, 559-563, 559f-564f agenţi de blocare ganglionică5592f, 596-599, 597f, 597t agenţi de blocare neuromusculară, 599-605, 602f agenţi de blocare postganglionara parasimpatică, 583-584

stereochimia, 564-565, 565f-566f, 565t-566t Neurochimie colinergică, 563-564, 563f-564f receptor colinergic, 559-563

activarea, 562-563, 562f muscarinic, 560-563, 561f-562f, 566-567, 566f nicotinic, 559-560, 559f-560f, 559t

Antagonişti ai receptorilor colinergici, 567-581, 568f inhibitori ai colinesterazei, 570-572, 571t-572t, 572f

ireversibil, 572t, 577-581, 577f-578f, 580f reversibil, 572-576, 572t, 573f

Stereochimie colinergică, 564-565, 565f-566f, 565t-566t

Salicilat de colină, 798

Colinesterază, 570-572, 571t-572t, 572f fosforilarea, 577-578, 577f-578f reactivarea, 577-578, 577f

Inhibitori de colinesterază, 570-572, 571t-572t, 572f ireversibili, 572t, 577-581, 577f-578f, 580f reversibile, 572-576, 572t, 573f

Choloxină. Vezi Dextrotiroxină sodică Gonadotropină corionică (CG), 696 Prolactina hormonului de creştere corionic. Vezi lactogen placentar uman

Mersul cromozomului, 126

Durere cronică, 776-777

Chrysin, 835f, 836

Chilomicroni, 647-648, 649t

Chymar. Vezi Chimotripsină Chimotripsină, 888t, 889 Cialis. Vezi Tadalafil

Ciclesonidă, 860f, 863 Ciclopirox olamină, 196 Cidex. Vezi soluţie dezinfectantă cu glutaraldehidă Cidofovir, 343

Ciglitazonă, 681, 682f Cilastatin-imipenem, 276-277 Cimetidină, 760-761, 762t, 763, 767t

metabolismul, 76, 78

Cinacalcet, 709-710, 709f

Cinchona, ca agent antiinfecţios, 179

Alcaloizi Cinchona, 245-248, 246t-247t, 248f Cinobac. Vezi Cinoxacin

Cinoxacin, 208, 210

Cipro. Vezi Ciprofloxacin Ciprofloxacin, 208, 208t, 210f, 211 Cipro IV. Vezi Ciprofloxacin Cisplatin, 362-365, 365f, 370 Cispro. Vezi Cisternografie injectabilă cu insulină, 420-421 Citalopram, 514

Cladinose, 309

Cladribine, 378, 382

Clafen. Vezi Ciclofosfamidă

Claforan. Vezi Cefotaxima de sodiu

Clarinex. Vezi Desloratadină

Claritromicină, 311-312

Calea clasică a complementului, 160-161, 162f Clavulanat-amoxicilină, 275

Clavulanat de potasiu, 275 Clavulanat-ticarcilină, 275

Clemastine, 740t

Fumarat de Clemastine, 744

Cleocin. Vezi clorhidrat de clindamicină

Cleocin Pediatric. Vezi clorhidrat de palmitat de clindamicină

fosfat de cleocină. Vezi Clindamicină fosfat Bromură de Clidiniu, 588-589

Clorhidrat de clindamicină, 313-315

Clorhidrat de palmitat de clindamicină, 315 fosfat de clindamicină, 315

Clinoril. Vezi Sulindac

Cliochinol, 195

Clistin. Vezi Maleat de carbinoxamină

Clobenprobil, 774f

Clobetasol, 859

Propionat de clobetasol, 857f, 862 Clocortolon pivalat, 857f, 862 Cloderm. Vezi Clocortolone pivalat Clodronate, 706

Clofarabine, 378

Clofazimină, 217-218

Clofibrat, 649

metabolismul, 86-87

metaboliţi ai, 111

Clomid. Vezi citrat de clomifen

Clomifen, 27, 832, 833f, 834 Clomifen citrat, 835

Clomipramină clorhidrat, 511-512 Clonazepam, 501, 501f

metabolismul, 84

Clonidină, 537-538

metabolismul, 49

Clorhidrat de clonidină, 642

Clonarea. Vezi Tehnologia ADN recombinant Clopidogrel, 628

Cloprostenol de sodiu, 878

Clorazepat dipotasic, 446f, 448 Clorpactin. Vezi oxiclorosen sodic Clotrimazol, 202

Factori de coagulare, 654-656, 654t, 655f

Factorul de coagulare IX, recombinant, 144 Cloxacilină sodică, 269t, 271

Clozapine, 463-464, 468, 483-484, 483t, 484f Clozaril. Vezi Clozapină

Toxicitatea SNC a triptanilor, 813

Coagulare, 654-656, 654t, 655f

trombocite în, 656-657, 657f Cobalamin, 951-954, 952f-953f Cocaină, 517

ca anestezic local, 725

Codeină, 783f-784f, 784

metabolismul, 75

Coenzima A, 942-944, 943f

Cogentin. Vezi mesilat de benztropină Cognex. Vezi Tacrine clorhidrat Colchicină, 810-811, 810f

Colesevelam, 651

Colestid. Vezi clorhidrat de colestipol

Clorhidrat de colestipol, 651

Colimicină-A. Vezi sulfat de polimixină B

colimicină-E. Vezi sulfat de polimixină B Colistimetat de sodiu, 319 Sulfat de colistină, 318-319

colomicină. Vezi sulfat de polimixină B Factori de stimulare a coloniilor, 908t, 912 Colterol, 532-533, 542-543

Coly-Mycin. Vezi sulfat de polimixină B

Coly-Mycin M. Vezi Colistimethate de sodiu Comprimate contraceptive combinate, 842, 842t-844t, 844 Terapie combinată de substituţie hormonală estrogen/progestativ, 846-847, 846t

CombiPatch, 846t

Combunox. Vezi Oxicodonă

CoMFA. Vezi Analiza comparativă a câmpului molecular Analiza comparativă a câmpului molecular (CoMFA), 36-37, 36f

Compania. Vezi Maleat de proclorperazină Regiunile care determină complementaritatea, 147 Calea complementului, 160

alternativă, 160-161, 160f

clasic, 160-161, 162f

Tomografie axială computerizată (CAT), 418

substanţe de contrast pentru, 430-436

descrierea, 431, 431f

tomografie computerizată (CT)

agenţi de contrast pentru, 413, 430-436

descrierea, 431, 431f

Proiectare de medicamente asistată de calculator, 17-40

conformaţii calculate, 32-35, metode de clasificare 34f-35f, 23-24

flexibilitate conformaţională şi moduri multiple de acţiune, 29-30, 29f

căutarea şi extragerea bazelor de date, 37-38, 37f-38f, 38t interacţiuni medicament-receptor, 25-29, 25t izosterism, 39-40, 39f-40f, 39t

metode mai noi pentru, 25

izomerie optică şi activitate biologică, 30-31, 31f-32f

prezentare generală a, 17

coeficient de partiţie, 18-20, 19f-20f parametrii fizico-chimici şi descriptori, 20-22, 20t-21t

Succes QSAR, 24

predicţia statistică a activităţii farmacologice, 17-18

succes de, 40

relaţii cantitative tridimensionale structură-activitate, 36-37, 36f

descriptori topologici, 21t, 22-23, 22f

Comtan. Vezi Entacapone

inhibitori COMT. Vezi Inhibitori de catecol-O-metiltransferaza

Comvax, 145

Concentraţia proteinei recombinante, 131 Flexibilitate conformaţională, moduri multiple de acţiune şi, 29-30, 29f

Izomeri conformaţionali, 27 Conformaţii, calculate, 32-35, 34f-35f Insuficienţă cardiacă congestivă (CHF), 645-646 Estrogeni conjugaţi, 828-829, 829f, 832 Reacţii de conjugare, 8, 88-104

acetilare, 97-102

în metabolismul medicamentelor, 43-44, 44t

acid glucuronic, 89-91, 89f-90f, 89t

cu glicină, glutamină şi alţi aminoacizi, 93-94 GSH sau conjugaţi de acid mercapturic, 94-97, 95f metilare, 102-104, 102f sulfat, 91-93, 92f

Indici de conectivitate, 20

Tabel de conectivitate, 21t, 22

Conray. Vezi iotalamat meglumină

Agenţi contraceptivi, 841-847, 842t-844t, 846t estrogeni, 831 inhibitori de ovulaţie, 841-846, 842t-844t progestative, 839 siguranţa, 844-845

Implanturi contraceptive, 843t-844t, 846

Contracţia muşchilor, 618-619, 619f, 622, 622f Agenţi de contrast, 430-440

pentru tomografie computerizată, 413, 430-436 convenţional, 432

criterii pentru, 432 descrierea, 431-432 osmolar înalt, 432 raport ionic 1,5, 432 osmolar scăzut, 432 pentru imagistica prin rezonanţă magnetică, 413, 436-440 pentru radiografie, 430-436 reacţii la, 432-433

triiodata, 432

pentru ultrasunete, 413, 440 solubil în apă, 432

Agenţi de contrast convenţionali, 432

Cordarone. Vezi Amiodarona

Coreceptori, în legarea virală, 334

Coreg. Vezi Carvedilol

Corgard. Vezi Nadolol

Ateroscleroza coronariană, 617

Corticorelin, 892

Corticosteroizi, 853-864, 854f-857f, 858t, 860f, 864f activităţi biologice ale, 855-856 biosinteza, 854-855, 854f endogenă, 853-854 metabolismul receptorilor, 855-855 antagonist mineralocorticoid, 855f 615, 864 clase structurale ale, 856-859, 856f-857f, 858t utilizări terapeutice ale, 859-860

Corticotropină, 810, 855, 891, 892t Cortizon injectabil, 891, 892t Cortizon, 820f, 858-859, 858t Acetat de cortizon, 856f, 861

Gel de Cortrofină. Vezi Injectare cu corticotropină în depozit Cortrophin-Zinc, 892t

Cortrosyn. Vezi Cosyntropin

Corvert. Vezi Ibutilida

Corynanthin, 548-549

Cosmegen. Vezi Dactinomicina-D

Cosyntropin, 891-892, 892t

Cotazym. Vezi Pancrelipază

Cotinină, metabolismul, 70-71, 73

Coumadin. Vezi Warfarină de sodiu

Coumestrol, 830f

COX. Vezi Ciclooxigenază

COX-1. Vezi Ciclooxigenază

COX-2. Vezi Ciclooxigenază

Cozaar. Vezi Losartan

CP-358. Vezi clorhidrat de Erlotinib

CP-358.774. Vezi clorhidrat de Erlotinib

CPA. Vezi Ciclofosfamidă

CPM. Vezi Ciclofosfamidă

CPT-11. Vezi clorhidrat de irinotecan

Merisor, 969

Cresol, 184

Crestor. Vezi Rosuvastatină

Cristanaspase. Vezi Asparaginaza

Crixivan. Vezi Indinavir

Cromolyn sodiu, 757-758

Crotamiton, 228

Cruex. Vezi Acid undecilenic

Criptoxantina, 919-921, 919f, 920t Cristicilină. Vezi Penicilina G procainã

Crystodigin. Vezi Digitalis

CT. Vezi tomografie computerizată

CTX. Vezi Ciclofosfamidă

Cuemid. Vezi Răşină de colestiramină

Curare/curare alcaloids, 599-601

Activitate curariformă, 599-605, 602f

compuşi sintetici cu, 601-605, 602f

Sindromul Cushing, 859

Micoze cutanate, 192-193, 192t-193t agenţi topici pentru, 194-196

Cutivaţi. Vezi propionat de fluticazonă Cianocobalamină, 951-954, 952f-953f Cyanokit. Vezi hidroxocobalamina

Ciclacilină, 268

AMP ciclic (AMPc), 561-563

în agregarea trombocitară, 657, 657f

în relaxarea muşchilor netezi, 618-619, 619f

GMP ciclic (cGMP), în relaxarea muşchilor netezi, 618-619, 619f

Clorhidrat de ciclizină, 747

Lactat de ciclizină, 747

Ciclizin lactat injectabil. Vezi Ciclizina lactat Ciclizina. Vezi Antihistaminice piperazinice Anestezice cicloalcanice, structura-activitate

relatii de, 712-713, 712f

Cyclocort. Vezi Amcinonidă

Cicloguanil, 254-255, 254f

Ciclogil. Vezi Cyclopentolate hydrochloride Cycloheximide, 297, 335

Interacţiunea ciclooxigenazei (COX, COX-1, COX-2) acetaminofen cu, 804-805, 805f se leagă de aspirina, 796 se leagă celecoxib la, 795, 795f

structura enzimatică a, 794

în inflamaţie, 792-793, 793f inhibarea, 627-628

AINS care se leagă de, 794-795, 795f

piroxicam şi meloxicam se leagă la, 795-796, 796f potenţial izoenzima COX-3 a, 804-805, 805f inhibitori de ciclooxigenază, 872

inhibitori convenţionali neselectivi, 798-803, 799f, 801f-802f selectivi COX-2, 795, 795f, 803, 804f Calea ciclooxigenazei, 870-871, 870f Ciclopentolat clorhidrat, 589588958895

Ciclofosfamidă, 360, 361f-362f, 369

metabolismul, 71-73

Medicamente cicloplegice, 583-584

Ciclopropan, 712f, 713

Ciclocerină, 215, 219, 260t

CYFOS. Vezi Ifosfamidă

Oxid de cilcohexan, metabolismul, 51

Cylert. Vezi Pemolina

Cymbalta. Vezi Duloxetina

Ciproheptadină, 740t

conjugarea lui, 90-91

metabolismul, 53-54, 64, 66

Clorhidrat de ciproheptadină, 752

Acetat de ciproteronă, 851f

Cytadren. Vezi Aminoglutetimidă

Citarabină, 340, 375f, 380-381

Citocromul P450

rolul de biotransformare a medicamentului, 45-47, 45t, 46f-47f interacţiuni medicament-medicament, 106-108, 107t

Citokine

derivat din ADNr, 908t-909t, 910-911

recombinant, 136-138, 136t, 137f

Cytomel. Vezi Liotironină sodică

Cytosar-U. Vezi Citarabină

Citozin arabinozid. Vezi Cytarabine Cytotec. Vezi Misoprostol

Cytovene. Vezi Ganciclovir

Cytoxan. Vezi Ciclofosfamidă

D

D4T. Vezi Stavudine

DA. Vezi Dopamina

Dacarbazine, 366-367, 367f-368f, 371 DACH-platină. Vezi Oxaliplatin Daclizumab, 148

Dactinomicin-D, 384, 384f, 388

Daidzein, 830f Dalfopristin/quinupristin, 322-323

Dalmane. Vezi clorhidrat de flurazepam

4-UMID. Vezi 4-Difenilactoxi-A-metilpiperidină Danazol, 849f, 851

Dantriu. Vezi Dantrolene

Dantrolen, metabolismul, 84

Dapsone

acetilarea, 97, 100 activitate antileprotică a, 239-240 activitate antituberculară a, 215 metabolismul, 70-71

Darbid. Vezi iodură de izopropamidă

Darenthin. Vezi Bretylium tosilate

Daricon. Vezi clorhidrat de oxifenciclimină Bromhidrat de darifenacină, 594-595

Darvocet. Vezi Propoxifen

Darvocet-N. Vezi Propoxifen

Darvon. Vezi Propoxifen Darvon-N. Vezi Propoxifen

Dasatinib, 404f, 405

Căutare şi exploatare în baze de date, 37-38, 37f-38f, 38t Nuclid fiică, 414

Daunomicina. Vezi clorhidrat de daunorubicină clorhidrat de daunorubicină, 385, 385f, 388 metabolismul, 82

Daxolin. Vezi Loxapine Daypro. Vezi Oxaprozin DCF. Vezi Pentostatina

DDAVP. Vezi acetat de desmopresină ddCyd. Vezi Zalcitabine ddI. Vezi Didanozină

DDP. Vezi Cisplatin DDT. Vezi Deamidarea diclorodifeniltricloretanului, a proteinelor recombinate, 132 nucleozide de Deazapirimidină, 378 Debrisoquin, metabolismul, 55f Decametoniu, 559-560

Decapryn Succinat. Vezi Degradarea succinatului de doxilamină, a radionuclizilor, 413

Decitabine, 375f

Declomicină. Vezi Definiţia demeclociclinei. Vezi Perflutren

Degarelix acetat, 699t, 700f, 701 Etanol deshidratat, 182

Acid dehidrocolic, 822t Dehidroemetină, 222

Dehidroepiandrosteron (DHEA), 821f, 847 Delavirdină, 348

Demecarium, 572t

Bromură de demecar, 575 Demeclociclină, 302t, 305t, 306-307 Demerol. Vezi Meperidină 4-Demetoxidaunomicin. Vezi clorhidrat de idarubicină

Demser. Vezi Denaturarea metirozinei, 882-883 Alcool denaturat, 181 Denileukin diftitox, 142 Denosumab, 710

Denvir. Vezi Penciclovir 2'-Deoxicoformicina. Vezi Pentostatin Deoxicorticosteron, 858t 11-Deoxicorticosteron, 855, 856f Deoxistreptamina, 298

Deoxitetraciclină, 302, 304 Depacon. Vezi acid valproic Depakene. Vezi acid valproic Depakote. Vezi Depolarizarea acidului valproic, a membranei neuronale, 719-720, 719f Agenţi de blocare ganglionară depolarizantă, 597-598 Agenţi de blocare neuromusculară depolarizante, 600 Depo-Provera, 843t, 845

Depresiv-intoxicant, 517 Dermatofitoze, 192-193, 192t agenţi topici pentru, 194-196

DES. Vezi Dietilstilbestrol Desenex. Vezi Desensibilizarea acidului undecilenic, 600

Desfluran, 712f, 712t, 713, 715

Clorhidrat de desipramină, 511

conjugarea lui, 90-91 metabolismul, 8

Desloratadină, 740t-741t, 755 Deslorelin acetat, 698, 698f Desmopressin, 895

Acetat de desmopresină (DDAVP), 896, 896t Desogestrel, 839f, 840

Desonide, 857f, 862

DesOwen. Vezi Desonide

Desoximetazonă, 857f, 862

Desoxyn. Vezi Desulfurarea clorhidratului de metamfetamina, 75

Desyrel. Vezi Trazodone

Detoxifiere, 43 Detoxifiere, 43 Detrol. Vezi Tolterodină

Dexametazonă, 857f, 858t, 862 Maleat de dexbromfeniramină, 750 Maleat de dexclorfeniramină, 740t, 745 Dexlansoprazol, 30

Dexmetilfenidat, 30

Fosfat de dextroamfetamină, 30, 507 Sulfat de dextroamfetamină, 507

Dextrometorfan, 30, 31f, 786

metabolismul, 63, 65 Dextropropoxifen, 31f Dextrotiroxină sodică, 650 DFDC. Vezi Gemcitabină DGD. Vezi Diacilglicină decarboxilază DHAD. Vezi clorhidrat de mitoxantronă DHEA. Vezi Dehidroepiandrosteron DHPG, 341-342

DHS. Vezi ipoteza dopaminei a schizofreniei DiaBeta. Vezi Glyburide

Diabet, 900

glucagon în, 902

hipoglicemiante pentru, 659-663

terapii nesteroidiene pentru analogi de amilină 666-695, 689-690, 689f biguanide, 685-687, 685f-686f glinide, 668-681, 670f-672f, 673t, 674f-676t

agenţi de creştere a glucozei, 694-695, 696f inhibitori de o-glucozidază, 662-663, 687-689, 687f-688f

agenţi de modulare a sistemului incretine, 690-694, 690f, 693f-695f

insuline şi insuline modificate, 667-668, 667f, 668t-669t

sulfoniluree, 659-661, 668-681, 670f-672f, 673t, 674f-680f, 676t

tiazolidindione, 662, 681-685, 682f-685f, 684t Diabinese. Vezi Clorpropamida

Diacilglicină decarboxilază (DGD), 945, 946f Diafen. Consultaţi Clorhidrat de difenilpiralină Agenţi pentru diagnosticare imagistică. Vezi Radiofarmaceutice Diamicron. Vezi Gliclazida cis-Diaminedicloroplatinum. Vezi Cisplatin Diaminociclohexan platină. Vezi Oxaliplatin Diapid. Vezi Lypressin

Diastaza, 890

Diastat. Vezi Diazepam Diastereomeric, 30 Diatrizoat, 433

Diazepam, 110, 446f, 447, 501, 501f

metabolismul, 49, 58-59, 70, 72

metaboliţi ai, 111 Diazohidroxid, 365 Diazometan, 365, 366f-367f Diazoxid, 645, 695, 696f Dibenzocicloheptan antihistaminice, 752-753, 753f Dibenzocicloheptenă, 774075, antihistaminice 753f

Dibenzodiazepine. Consultaţi Benzazepine, dibenzoxazepine şi dibenzodiazepine Dibenzoxazepine. Consultaţi Benzazepine, dibenzoxazepine şi dibenzodiazepine Dibenziline. Vezi Fenoxibenzamină

Dibucaină, 729 Diclorodifeniltricloretan (DDT), pentru combaterea ţânţarilor, 244-245

Dicloroizoproterenol, 550

Dicloronitrobenzen, conjugarea cu, 95-96 Diclofenac, 794t, 795, 802-803, 802f

Dicloxacilină sodică, 269t, 271 Dicumarol, 657-658

Clorhidrat de diciclomină, 589 Didanozină, 344

Didrex. Vezi clorhidrat de benzfetamină Didronel. Vezi Etidronat disodic

Dietazina, 460

Citrat de dietilcarbamazepină, 225 Dietilendiamină, 225 Eter dietilic, 713

Clorhidrat de dietilpropion, 506t, 508

metabolismul, 82

Dietilstilbestrol (DES), 27, 829-830, 830f-831f metabolismul, 54-55, 56

Acid dietiltiocarbamic, conjugare cu, 90-91 Diacetat de diflorazon, 857f, 862

Diflucan. Vezi Fluconazol

Diflunisal, 797f, 798 Difluprednate, 860f, 862

Digitalis, 646

Glicozide digitale, 645-647

Radiografie digitală, 430

Digitoxigenina, conjugarea cu, 97-98 Digoxină, 646

Dihidroartemisinină, 252f

Inhibitori de dihidrofolat reductază, 239 Dihidropirimidin dehidrogenază (DPD), 375, 377f Dihidrotachisterol, 9271, 928f 5a-Dihidrotestosteron, 821f, 847, 848f, 852, 853f 1,25f 1,25 calciu-hidroxihidroxi reglare 708-709, 709f

Acid dihidroxifenilacetic (DOPAC), 472, 473f Diiodohidroxichina, 222

Diketo, 352

Dilantin. Vezi Fenitoină; Fenitoină sodică

Dilaudid. Vezi diloxanida hidromorfonă, 220-221

Clorhidrat de diltiazem, 625, 625f

ca antiaritmic, 637

ca vasodilatator, 623-625, 623t, 625f

Dimenhidrinat, 742-743

Dimercaprol, 224

Dimetan. Vezi Bromfeniramină; Maleat de bromfeniramină

Maleat de dimetidenă, 751

Dimetisteron, 838t

dimetoxi-4-metilamfetamina (DOM), 516 1-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-aminopropan,

metabolismul, 69

Dimetil-4-fenilpiperaziniu (DMPP), 559-560 7,12-Dimetilbenz[a]antracen, metabolismul, 52-53 Clorura de dimetilbenzilamoniu, analogi ai, 186, 187t

Dimetil-dicianochinondiimină (DMDA), 516 Dimetil sulfoxid (DMSO), metabolismul, 76, 78, 86 Dimetiltriptamina, 516

5,7-Dinitroindazol, 110-111 Dinoprost trimetamină, 878 Diodoquin. Vezi Iodoquinol Diovan. Vezi Valsartan

Inhibitori de dipeptidil peptidază de tip 4 (DPP-4), 690-694, 690f, 693f-695f

Metilsulfat de difemanil, 593, 595 Difenhidramină, 590, 740t-741t conjugarea, 94, 96 metabolismul, 63-64

Citrat de difenhidramină, 742

Clorhidrat de difenhidramină, 742 Tanat de difenhidramină, 742 Difenidol, metabolismul, 64, 66 Difenoxilat, 787, 787f metabolismul, 86-87

4-Difenilactoxi-V-metilpiperidină (4-DAMP), 567, 568f

Difenilheptani, 788-789, 788f-789f Clorhidrat de difenilpiralină, 744 Dipivalil epinefrină. Vezi Dipivefrin Dipivefrin, 535

Interacţiuni dipol-dipol, 28, 28f

Dipiridamol, 628

Dichinol. Vezi Iodoquinol

Efectul direct al daunelor radiaţiilor, 417 Diritromicină, 312-313 Disalcid. Vezi Salsalate

Medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD), 806-809, 807f

Dezinfectant, 180

clasificarea, 180, 181t evaluarea eficacităţii, 180-181 utilizarea necorespunzătoare a, 181 coeficientul fenolului, 183

Fosfat de disopiramidă, 633 metabolismul, 63-64

Dispermin. Vezi Agenţi disociativi cu piperazină, 517

Disulfiram, metabolismul, 84-85

DMARD-urile. Vezi Medicamente antireumatice modificatoare de boală DMDA. Vezi DMDR 2,5-dimetil-dicianochinondiimină. Vezi clorhidrat de idarubicină

DMP-850, 350-351

DMP-851, 350

DMPP. Vezi Dimetil-4-fenilpiperazin

DMSO. Vezi dimetil sulfoxid

ADN

clonarea, 123, expresia 123f a, 127 strategii pentru, 126, 1261 manipulare a, 127-128, 128f producţie de proteine, 121-122, 122f ADN ligaze, 124, 909 microarrays ADN, 151-152

Inhibitori de ADN polimerază, 339-343

Viruşi ADN, 331, 331t-332t, 335

DNM. Vezi clorhidrat de daunorubicină DNR. Vezi clorhidrat de daunorubicin Dobutamina, 110-111, 540, 647 metilare, 102-103

Dobutrex. Vezi Dobutamina

Docetaxel, 398-399, 398f

Programe de andocare, 35

Dofetilidă, 636

Dolobid. Vezi Diflunisal

Dolophine. Vezi Metadonă

Dolorex. Vezi salicilamidă

DOM. Vezi 2,5-dimetoxi-4-metilamfetamina

Domagk, Gerhard, 187, 228-229

Donepezil, 573, 575-576 Donitriptan, 813, 813f

DOPAC. Vezi acid dihidroxifenilacetic

Dopamină (DA), 24, 471-472, 472f

agoniști, 475-477

derivați de ergot, 475-476 derivați non-ergot, 476-477 ca antihipertensivi, 647 stimulare ganglionară prin, 597, 597f levodopa/carbidopa, 474 inhibitori MAO-B, 474-475 metabolismul, 472, 4730, metilare

Boala Parkinson și, căile 473-474 ale receptorilor 472, 473f, 471-472, 472f stocarea și eliberarea, 471, 472f ca simpatomimetic, 534-535 sinteza transportorului 471, 472f, 472f

Ipoteza dopaminei a schizofreniei (DHS), 478 agenți de semnalizare dopaminergici, 471-488 medicamente antipsihotice, 478-488 dopamină, 471472, 471/'472/' boala Parkinson, 473-478

Dopram. Vezi clorhidrat de doxapram

Doral. Vezi Quazepam

Doriden. Vezi Glutetimidă

Dornase alfa, 888t, 889, 909t, 910

Dorzolamidă, proiectare asistată de calculator pentru, 34-35, 34f-35f Dostinex. Vezi Cabergoline

Clorura de doxacuriu, 596, 602-603 Clorhidrat de doxapram, 504-505 Doxazosin, 547-548, 641

Clorhidrat de doxepină, 27, 512, 741t Doxercalciferol, 709, 709f, 927t, 928f

Clorhidrat de doxorubicină, 385, 385f, 388 Doxiciclină, 246t-247t, 251-252, 302, 302t, 305t, 307 Doxilamină succinat, 743

DPD. Vezi dihidropirimidin dehidrogenaza

Inhibitori DPP-4. Vezi Inhibitori de dipeptidil peptidază de tip 4

Dramamine. Vezi Dimenhidrinat Drixoral. Vezi L-(+)-Pseudoefedrina Droperidol, 466, 483

Drospirenonă, 839f, 840-841 Drotrecogin alfa, 144 Droxia. Vezi Biotransformarea medicamentului cu hidroxiuree

centru asimetric și, 109-110 citocrom P450 rol în, 45 47, 45t, 46f^lf site-uri ale, 45

Design de medicamente

proprietăți acido-bazice, 12-17 progrese în, 1-2 biotehnologie și, 119-121 ținte noi pentru, 128-129, 129t asistată de computer, 17-24 distribuție de medicamente în, 3-11, 4f eicosanoide, 872, 873f, paginile 874

Distribuţia medicamentelor, 3-11, 4f metabolizarea medicamentelor, 4f, 7-8 excreţie, 4f, 8 administrare orală, 3-5 administrare parenterală, 4f, 5-6 valori pKa şi, 16-17, 16f-17f legarea proteinelor, 4f, 6-7 receptori, sumar de ţesut pentru 8, 11, 17f receptori Metabolismul medicamentelor, 4f, 7-8, 43-112 reacţii de conjugare, 88-104 acetilare, 97-102 acid glucuronic, 89-91, 89f-90f, 89t cu glicină, glutamina şi alţi aminoacizi, 93-94

GSH sau conjugaţi de acid mercapturic, 94-97, 95f metilare, 102-104, 102f sulfat, 91-93, 92f

biotransformarea medicamentului

rolul citocromului P450 în situsurile 45-47, 45t, 46f-47f ale, 45

factori care afectează, 104-112

diferenţe de vârstă, 104

inducţie enzimatică, 106-108, 107t inhibiţie enzimatică, 108, 108f diferenţe ereditare sau genetice, 105 diverse, 108 diferenţe de sex, 106

diferenţe de specii şi tulpini, 104-105, 106f căi generale ale, 43-44, 44t reacţii hidrolitice, 86-88

bioactivarea promedicamentelor, 87-88

esteri şi amide, 86 diverse, 86-87

prezentare generală a, 43 reacţii oxidative, 47-78

alcooli şi aldehide, 76, 78

la atomi de carbon alifatici şi aliciclici, 59-60

la atomi de carbon alilici, 55-58 hidroxilare aromatică, 47-52, 48f, 50f

la atomi de carbon benzilici, 55

la atomi de carbon a la carbonili şi imine, 58-59 sisteme carbon-heteroatomi, 60-61 sisteme carbon-azot, 62-73 sisteme carbon-oxigen, 73-75 sisteme carbon-sulf, 75-76 de olefine, 52-55 alte căi, 78 stereoselectivitate, 78

metaboliţi activi farmacologic, 111-112, 111t reacţii reductive, 78-86

aldehide şi cetone carbonili, 80-83 compuşi nitro şi azo, 83-84 aspecte stereochimice ale, 108-111

Interacţiuni medicament-receptor

eficacitatea şi, 581 activitate intrinsecă şi, 581 Teoria ratei Paton a, 581

Reacţii adverse ale receptorilor de medicamente cu, 10-11 locaţii ale corpului, 10-11 membrana celulară şi, 10 reprezentare generată de computer a, 35, 35f distribuţia medicamentelor şi, 8-11 forţe implicate cu, 25-26, 25t izolarea şi caracterizarea, 9-10 efecte secundare şi, 9-1 structura şi, 9-1

Agenţi de alchilare cu rezistenţă la medicamente, 359 aminoglicozide, 295-296 antibiotice, 260 camptotecină, 393 glucocorticoizi, 856 macrolide, 309 peniciline, 265-267 porine, 266-267 sulfonamide, 2303803, viniculine, 235 tetracicline alcaloizi, 397

Screening de droguri cu randament ridicat, 38, 38f strategii noi pentru, 129-131, 129f-130f in silico, 24

screening virtual de mare debit, 25

Dryvax. Vezi Vaccin împotriva variolei

DTIC. Vezi Dacarbazina

DTIC-Dome. Vezi Dacarbazina

Antihistaminice cu dublă acţiune, 759-760 Duetact. Vezi Glimepiridă; Pioglitazonă

Duloxetina, 515

Duracilina. Vezi Penicilina G procainã

Duragesic. Vezi fentanil

Duraquin. Vezi gluconat de chinidină

Duricef. Vezi Cefadroxil

Dutasteride, 852, 852/

Coloranţi, 179, 188-189

Dymelor. Vezi Acetohexamidă

Dynabac. Vezi Diritromicină

DynaCirc. Vezi Isradipină

Dynapen. Vezi Dicloxacilină sodică

Disritmii, 629-631

E

E2020. Vezi Donepezil

EA 713. Vezi Rivastigmină

Boala somnului din Africa de Est, 221, 223-224

Echinacea, 962-964, 963/-964/

Echinocanadins, 206

Iodură de echotiofat, 572t, 578

Azotat de econazol, 202

Extaz. Vezi 2,5-dimetil-dicianochinondiimină

Eculizumab, 658

EDCF. Vezi factor de contractare derivat din endoteliu

Edecrin. Vezi Acid etacrinic

Ed-Flex. Vezi salicilamidă

EDRF. Vezi factorul de relaxare derivat din endoteliu

Clorura de edrofoniu, 572t, 575-576, 601

EES. Vezi Eritromicină etilsuccinat

Efavirenz, 348

Effexor. Vezi Venlafaxină

Eficacitatea medicamentelor, 581

Eflornitina, 223

Efudex. Vezi 5-Fluorouracil

Ehrlich, Paul, 179

Eicosanoide

aprobat pentru uz uman, 876-877 activităţi biologice observate cu, 868, 869t biosinteza, 869-871, 870/-871/ degradarea, 872, 873/ acţiunea medicamentului mediată de, 872

design de medicamente pentru, 872, 873/, 874t-875t istoric de, 868-869, 869t receptori de, 875, 876t

Elavil. Vezi clorhidrat de amitriptilină

Eldepryl. Vezi Selegilina

Radiaţia electromagnetică, 413, 417

Captură de electroni, 414

Electron volt, 413

Eletriptan, 812t, 813-814, 813/

Eligard. Vezi acetat de leuprolidă

Ellence. Vezi Epirubicin clorhidrat

Elocon. Vezi furoat de mometazonă

Elspar. Vezi Asparaginaza

Em. Vezi Estramustina fosfat de sodiu

EMCYT. Vezi Estramustina fosfat de sodiu

Emetine, 222

empirin. Vezi Aspirina

Emtricitabine, 346

E-Micina. Vezi Eritromicină

Enablex. Vezi bromhidrat de darifenacin

Enalapril, ca promedicament, 5

Maleat de enalapril, 610, 611/, 612t

Enantiomeri, metabolismul medicamentelor, 109

Enclomifen, 833/

Endocanabinoizi, 517

Tulburări endocrine, terapii nesteroidiene pt. Consultaţi Terapii nesteroidiene pentru tulburări legate de hormoni

Endocitoza, în infecţia virală, 334

Cancer endometrial, progestative şi, 839

Endometrioza, 851

Endomorfine, 779

^-Endorphin, 778, 893

Antagonişti ai receptorilor de endotelină, 638-639

Factorul de contractare derivat din endoteliu (EDCF), 562

Factorul de relaxare derivat din endoteliu (EDRF), 562

Enfluran, 712/, 712t, 713, 715

Engerix-B, 145

Enjuvia. Vezi Estrogeni sintetici conjugaţi

Enkefaline, 778, 779/, 893

Enoxacin, 208, 208t, 211

Entacapone, 477-478, 524

Entamoeba histolytica, 220

Entocort. Vezi Budesonide

Enzactin. Vezi triacetina

Enzimă(e), 880, 885-890, 886/-887/, 888t dependentă de biotină, 947, clasificarea 947t a, 887-888 dependentă de acid folic, 949, 951t inducţie, 106-108, 107t

inhibiţie, 108, 108/

derivat din ADNr, 908t-909t, 910 recombinant, 142-145 relaţii structură-funcţie ale, 885-887, 886/-887/

sinteza şi secreţia de, 887 vitamina B12 şi, 953, 953/ zimogeni, 887

Eozinofile, 157, 157/ Efedra, 962, 968-969, 969/ Efedrina, 30, 533, 544-545, 696/, 969

metabolismul, 83

Epi-ADR. Vezi Epirubicin clorhidrat 4'-Epiadriamicin. Vezi Epirubicin clorhidrat Epilepsie

descrierea, 491

terapia medicamentoasă iniţială pentru, 491-492 prevalenţa, 491 clasificarea convulsiilor, 491-492 Epinefrină, 30, 474, 523-524, 524/

în anestezice locale, 724-725

ca simpatomimetic, 532-535 Epipodofilotoxine, 389-391, 390/-391/ Epirubicin clorhidrat, 385, 385/, 388-389 Epitetracicline, 302, 304 Epitopi marcare, 1,861, 184, 184 Epoetină alfa,

908t, 912 Epogen. Vezi Epoetin alfa Epoprostenol. Vezi Prostacyclin Epothilones, 399-400, 399/, 400t Eptifibatide, 629 Equanil. Vezi Meprobamat Echilibrium potential, of neuronal membrane, 719 Equine estrogens, 828-829, 829/ Eqvalan. Vezi Ivermectin Ergocalciferol, 709, 709/, 923-924, 925/, 927t, 928/ bioactivarea, 924, 926/

Ergosterol

în membrana lipidică, 193, 194/ fotoactivarea, 923, 925/ Derivaţi de ergot, 475-476 Clorhidrat de Erlotinib, 403, 404/, 405 ER. Vezi Receptorii de estrogen Ertapenem, 325 Erypar. Vezi Stearat de eritromicină EryPed. Vezi Eritromicină etilsuccinat Eritritil tetranitrat, diluat, 620t, 621 Eritrocină. Vezi Eritromicină Eritrohidrobupropionă, 515 Eritromicină, 260t, 308-310 Estolat de eritromicină, 311 Eritromicină etilsuccinat, 311 Eritromicină gluceptat, 311 Eritromicină lactobionat, 310 Eritromicină, 310 Stearina, Etromicina 312-313 Eritropoietina, 908t, 911-912 Eritropoetina alfa, 137 Escitalopram, 31/ Eskazole. Vezi Albendazol Esmolol, 552-553, 553/-554/ Esomeprazol, 765, 767t, 768, 769t Esomeprazol magneziu, 769-770 Hipertensiune arterială esenţială, 637-638 Estrogeni esterificaţi, 92/ Ester2, 8, 8282 local anestezice, 725-726 Estrace. Vezi Estradiol

Estradiol, 820/-821/, 822t, 827, 829/, 831, 831/ 170-Estradiol, 820/

Benzoat de estradiol, 822t Estramustină fosfat de sodiu, 407/, 410 Estriol, 827, 829/, 832

Estrogen(i)

inhibitori de aromatază, 835-837, 835/ activităţi biologice ale, 828 biosinteză ale, 827 endogenă, 827 în HRT, 846-847, 846t metabolismul, 827-828, 828/ în osteoporoză, 705-706 antiestrogen SERM70,-70 832-835, 833/ ca hormoni sexuali, 827-837, 828/-831/, 833/, 835/ clase structurale ale, 828-831, 829/-831/ utilizări terapeutice ale, 831

Receptori de estrogen (RE), 825

Estrone, 821/, 827, 829/, 831-832, 835, 835/ Estrumate. Vezi Cloprostenol de sodiu

Eszopiclonă, 451

Acid etacrinic, 25

conjugarea lui, 97-98

Etambutol, 215-217

Etanol, 181-182

ca sedative-hipnotice, 455

Antihistaminice etanolamină, 740t, 741-744, 741/ Etclorvinol, 455-456

Eter, metabolismul, 75

Etinilestradiol, 829/, 832

Ulei etiodat, 433

Etiodol. Vezi Ulei etiodat

Etionamidă, 215-216

Etisteron, 838/, 838t

Etmozină. Vezi Moricizine

Etopropazina, 460

Clorhidrat de etopropazină, 593, 595 Etosuximidă, 500, 501/

Etril. Vezi Stearat de eritromicină

Antihistaminice etilendiaminice, 740t, 744-746, 745/ Oxid de etilenă, 182

A-Etilnormorfină, metabolismul, 63, 65 Etilparaben, 190

Diacetat de etinodiol, 838/, 840

Etidocaină, 728

Etidronat disodic, 706, 707t, 708

Etodolac, 799/, 800

Etomidat, 717

Etonogestrel, 839/, 840

Etoposid, 390-391, 390/

Etretinat, timpul de înjumătăţire al, 6

Clorhidrat de eucatropină, 588-589

Eugenol, 184

Euforizant-stimulant, 517

Eurax. Vezi Crotamiton

Eutamidă, 221

Evamist. Vezi Estradiol

Evista. Vezi Raloxifen

Evoxac. Vezi clorhidrat de cevimelină

Excedrin. Vezi Acetaminofen

Excegran. Vezi Zonisamid Excitation, of muscle, 622, 622/

Receptori excitatori mediaţi de glutamat, anticonvulsivante şi, 494

Excreţia, distribuţia medicamentelor şi, 4/, 8

Exelderm. Vezi nitrat de sulconazol

Exelon. Vezi Rivastigmină

Exemestane, 835/, 836

Exenatide, 690/, 691

Exenatide LAR, 692

Exocitoză, virusuri, 336

Suspensie extinsă de insulină zinc, 901, 901t-902t Terapie contraceptivă orală extinsă, 844

Peniciline cu spectru extins, 267-268 Exubera. Vezi Insulină umană, Ezetimibe recombinant, 652

F

Factorul IX, recombinant, 656

Factori. Consultaţi Factorii de coagulare

Factorul VIIa, recombinant, 656

Factorul VIII, recombinant, 143-144, 656

Famciclovir, 342-343

Famotidină, 762t, 763-764, 767t

2-F-ara-AMP. Vezi Fludarabină

Fareston. Vezi Toremifen

Farnesil difosfat sintetaza (FPPS), 708

Faslodex. Vezi Fulvestrant

Vitamine liposolubile, 917-935

vitamina A, 917-923

vitamina D, 917-923

vitamina E, 927-931

vitamina K, 932-935

Acizi grași

ca antifungice, 194

esențial, 686, 689t

suplimente, 875-876

Febuxostat, 809/, 811

Felbamate, 498-499, 499/

Felbatol. Vezi Felbamate

Feldene. Vezi Piroxicam

Felodipină, 623t, 626

Felipresin, 896

Femara. Vezi Letrozol

Femguard. Vezi sulfa triplă

Femhrt, 8461

Femstat. Vezi nitrat de butoconazol

Fenamates, 801-803, 802/

Fenazox. Vezi Amfenac

Clorhidrat de fenfluramină, 506t, 508

Fenofibrat, 650

Fenoprofen, 801, 801/

conjugarea lui, 90-91

Fenoterol, 541

Fentanil, 787/, 788

Feridex. Vezi Ferumoxidi

Ferihemoglobină, 70

Ferumoxizi, 437-438

Ferumoxsil, 438

Feverfew, 964-965, 965/

Clorhidrat de fexofenadină, 740t-741t, 753-755 Fibrină, 654-655, 655/

Fibrinogen, 654-655, 654t, 655/

Receptor de fibrinogen, 628-629

Filgrastim, 908t, 912

Finasteride, 852, 852/-853/

Pragul de aprindere, al neuronilor, 720

Fenomenul primei doze, 548

Capsule „Ulei de peşte", 875-876

Regula celor cinci atomi, 567

Comprimate contraceptive combinate fixe, 842t, 844

Flagyl. Vezi Metronidazol

Flarex. Vezi Fluorometolon

Flexedil. Vezi trietiodură de galamină

Acetat de flecainidă, 635

Fleming, Alexander, 258

Fligrastim, 137-138

Flomax. Vezi Tamsulosin

Flonase. Vezi propionat de fluticazonă

acetat de Florinef. Vezi acetat de fludrocortizon

Flovent. Vezi propionat de fluticazonă

Floxin. Vezi ofloxacin

Floxin IV. Vezi ofloxacin

Floxuridină, 375/, 381

Fluconazol, 204-205

Flucitozină, 196, 196/

Fludara. Vezi Fludarabină

Fludarabine, 378, 382

Fludrocortizon acetat, 856/, 858t, 861

Infecţii cu fluke, 224-225

Flumadine. Vezi Rimantadine

Flumazenil, 444-445

Flunisolide, 860/, 862-863

Fluocinolon acetonidă, 857/, 858t, 862 Fluocinonidă, 858t

Produse radiofarmaceutice cu fluor, 418-419 2-Fluor-2-deoxi-D-glucoză (18F), 418 419 Fluorbutirofenone, 465-468, 465/

structura şi activitatea, 465, 465/ 5-fluorocitozină, 196

Fluorodeoxiuridină. Vezi Floxuridine Fluorometholone, 860/, 862 Fluor-Op. Vezi Fluorometholone Fluoroplex. Vezi fluoroscopie 5-Fluorouracil, 431, 431/ 5-Fluorouracil, 40, 40/, 372-373, 375, 375/-377/, 379-380

Fluoxetină, 513

Fluoximesteron, 849/, 850

Clorhidrat de flufenazină, 461t, 463, 480t, 483t

Flurandrenolid, 857/-858t, 862

Flurazepam clorhidrat, 446/, 448

metabolismul, 58-59, 71-72

Flurbiprofen, 801, 801/

Flurofelbamat, 498-499, 499/

Fluroxen, metabolismul, 55-56

Flutamidă, 851-852, 851/

17a-furoat de fluticazonă, 860/

Propionat de fluticazonă, 860/, 862-863

Fluvastatina, 653

Fluvoxamină, 514

FML. Vezi Fluorometolon

Inhibitori de folat reductază, sulfonamide şi, 235 Folaţi, 379, 380/-381/

Folex. Vezi Metotrexat

Acid folic, 40, 40/, 379, 380/-381/, 948-951, 949/-950/, 951t

Hormonul foliculostimulant (FSH), 696-697, 699, 826-827, 826/, 890, 894

recombinant, 136

Foradil. Vezi Formoterol

Maleat Forhistal. Vezi Maleat de dimetidenă Soluţie de formaldehidă, 182-183 Formalină, 182-183 Acid formic, 182-183

Formoterol, 542 Formulare, de proteină recombinată, 131 Fortamet. Vezi Metformin

Fortaz. Vezi Ceftazidimă sodică Forteo. Vezi teriparatidă injectabilă Fosamax. Vezi Alendronat de sodiu Fosamprenavir, 350 Foscarnet de sodiu, 343 Foscavir. Vezi Foscarnet sodiu Fosfomycin trometamina, 323-324 Fosinopril sodiu, 611/, 612, 612t Fosfenitoină, 495-497, 496/ FPPS. Vezi Farnesil difosfat sintetaza Froben. Vezi Flurbiprofen Frova. Vezi Frovatriptan Frovatriptan, 812t, 813-814, 813/ FSH. Vezi Hormonul foliculostimulant 5-FU. Vezi 5-Fluorouracil

FUDR. Vezi Floxuridine Fulvestrant, 832, 833/, 834 Functional expression cloning, 126, 126t Functional genomics, 151, 151/ Functionalization, in drug metabolism, 43-44, 44t Fungacetin. Vezi triacetina

Infecţii fungice

cutanat, 192-193, 192t-193t perspectivă istorică asupra, 191-192 oportunist, 192 subcutanat, 193, 193t superficial, 193t sistemic, 192, 193t reacţia ţesuturilor la, 193-194 Fungizone. Vezi Amfotericina B Furacin. Vezi Nitrofurazonă Furadantin. Vezi nitrofurantoin furamidă, 221 furazolidonă, 213 furoxonă. Vezi proteina Furazolidone Fusion, 128, 128/

G

GABA

inhibarea degradării, 494 îmbunătăţirea, 493-494, 493/ inhibarea recaptării, 494

Receptori GABAA, 444-451

alcooli şi derivaţi de carbamat, 455-456 aldehide şi derivaţi, 456-457 amide şi imide, 454-455 anticonvulsivante şi, 493-494 barbiturice, 452-454, 453/, 454t benzodiazepine, 454-454, general, 454-454 interacţiunea anestezică cu,

713, 717

agonist al receptorului melatoninei, modularea 451-452 a, 494 pentilenetrazol, 504 picrotoxină, 504 subunităţi ale, 444

Gabapentin, 493, 498, 498/ Sistem GABA, 444 Gabitril. Vezi Tiagabine Gadobenate dimeglumine, 438 Gadodiamide, 438 Gadoliniu, pentru RMN, 437 Gadopentetate dimeglumine, 438-439 Gadoteridol, 438-439 Gadoversetamid, 439 Galantamine, 573, 576 Galegine, 658

Trietiodură de galamină, 598, 601-603 Citrat de galiu (67Ga), 419 produse radiofarmaceutice de galiu, 419 Galvus. A se vedea Vildagliptin Gamma camera, 417-418, 417/ Raze gamma (y), 413, 417 Ganciclovir, 341-342 Agenţi de blocare a ganglionilor, 596-599, 597/, 597t depolarizante, 597-598 competitive, nedepolarizante

nedepolarizante necompetitive, 598-599 efecte specifice organului, 597, 597t Stimularea ganglionară, 596-597, 597/ Ganirelix diacetat, 699t, 700-701, 700/ Gantanol. Vezi Sulfametoxazol

Gantrisin. Vezi Sulfisoxazol

Garamicina. Vezi sulfat de gentamicina

Usturoi, 967-968, 967/

Boala hipersecretorie a acidului gastric, 760-773, 761/, 762t, 766/, 766t-767t, 768/, 769t

Secretagogi ai acidului gastric, 903

Secreţia de acid gastric, rolul histaminei în, 736, 760, 761/

Peptidă inhibitorie gastrică (GIP), 904

Gastrin, 903

Complicaţii gastrointestinale, ale AINS, 793, 794t, 795

Hormoni gastrointestinali, 903-904

GastroMARK. Vezi Ferumoxsil

conformatii Gauche, 28, 28/

Proteine care leagă PIB-ul. Vezi Proteinele care leagă guanozin difosfat

Gefitinib, 403, 404/, 405

Gelatina, 884, 884t

Film de gelatină, 884, 884t

Burete din gelatina, absorbabil, 884, 884t

Gelfilm. Vezi film de gelatină

Gelfoam. Vezi Burete cu gelatină, Gemcitabină absorbabilă, 375/, 378, 381-382 Gemfibrozil, 649-650

Gemtuzumab ozogamicin, 148

Gemzar. Vezi Gemcitabină

GenBank, creştere de, 119, 120/

Clonarea genelor. Vezi Tehnologia ADN recombinant

Exprimarea genelor, 151

Anestezie generală, etapele, 711

Anestezice generale

inhalat, 711-716, 712t, 714/-716/

injectabil, 716-718, 717/-718/

Terapia genică, 153

Agenţi patogeni modificaţi genetic, vaccin, 166-167, 167/

Inginerie genetică. Vezi ADN recombinant; Tehnologia ADN recombinant

Genistein, 830/

Genomica, 150-152, 151/

Micromatrice ADN, 151-152

funcţional, 151, 151/

informatică, 150-151

farmacogenomică, 152

proteomica, 152

Sulfat de gentamicină, 300

inactivarea, 295-296

Violet de genţiană, 179, 189

Geocilină. Vezi carbenicilină indanil sodică

Geodon. Vezi Ziprasidonă

Izomeri geometrici, 27

Geopen. Vezi carbenicilina disodica

Germicide, 180

clasificare a, 180, 181t

evaluarea eficacităţii, 180-181 utilizarea necorespunzătoare a, 181

coeficientul de fenol de 183

vindecarea rănilor şi, 180-181

Ginkgo biloba, 963, 969-970, 970/

Ginseng, 962, 970-971, 970/-971/

Ginsenozide, 970-971, 970/-971/

GIP. Vezi Peptidă inhibitorie gastrică; Peptidă insulinotropă dependentă de glucoză

Girostan. Vezi Thiotepa

Receptorii muscarinici glandulari, 562

Proteine Gla, 933-934

Gleevec. Vezi mesilat de imatinib

Gliadel. Vezi Carmustine

Glibenclamid. Vezi Glyburide

Gliclazidă, 661, 671/, 677, 677/, 679 Glimepiridă, 661, 670, 671/, 673t, 678/, 681 Glinide, 668-681, 670/-672/, 67/-674/-67,/-67,/-674/-674 acidă şi caracterul de partiţie a lipidelor, 672, 674, 676t

biotransformarea, 676t, 679-680, 679/ relaţii structură-activitate a, 674, 674/-676/
Glipizide, 660-661, 671/, 673t, 678/, 681 Gliquidonă, 671/, 683

Glisoxepide, 671/

Glitazonele. Vezi tiazolidinedione

Minimum global, 32

Globin zinc injecţie insulină, 901t

Globuline, 883t, 906-907

GLP-1, 690-692, 690/

GlucaGen. Vezi Glucagon, recombinant

Trusa de diagnosticare GlucaGen. Vezi Glucagon

GlucaGen HypoKit. Vezi Glucagon

Glucagon, 901-903

recombinant, 135, 694-695 Receptori glucocorticoizi (GRs), 825 Glucocorticoizi, 853-864, 854/-857/, 858t, 860/, 864/ activităţi biologice ale, 855-856 rezistenţă la, 856

clase structurale de, 856-859, 856/-857/, 858t Glucophage. Vezi Metformin

Deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază, malarie şi, 244

Peptidă insulinotropă dependentă de glucoză (GIP), 690-691, 690/

Agenţi de creştere a glucozei, 694-695, 696/

Metabolismul glucozei

terapii nesteroidiene pentru tulburări ale, 666-695 analogi de amilină, 689-690, 689/
biguanide, 685-687, 685/-686/ glinide, 668-681, 670/-672/, 673t/6, 67/67/673t

agenţi de creştere a glucozei, 694-695, 696/ inhibitori de o-glucozidază, 662-663, 687-689, 687/-688/

agenţi de modulare a sistemului de incretine, 690-694, 690/, 693/-695/

insuline şi insuline modificate, 667-668, 667/, 668t-669t

sulfoniluree, 659-661, 668-681, 670/-672/, 673t, 674/-680/, 676t

tiazolidindione, 662, 681-685, 682/-685/, 684t

prin miocard normal vs. ischemic, 618, 618/ inhibitori de a-glucozidază, 662-663, 687-689, 687/-688/ Glucotrol. Vezi Glipizide

Glucotrol XL. Vezi Glipizide

Glucovance. Vezi Glyburide; Metformină

Conjugarea acidului glucuronic, 89-91, 89/, 89t, 90/ Glumetza. Vezi Metformin

Glustin. Vezi Pioglitazonă

Glutamat, vitamina K şi, 933, 934/

Soluţie dezinfectantă cu glutaraldehidă, 183

Glutation, conjugarea lui, 94-95

Glutation reductază, inhibarea, 256, 256/ Gluteline, 883t

Glutetimidă, 455

enantiomeri ai, 109

Gliburid, 660, 671/, 673t, 674, 674/, 676, 676/, 678/, 681

Glicopirolat, 589-590

Glicilcicline, 308

Acid gliciretic, 973-974, 973/

Glicirizină, 973-974, 973/

Glinaza. Vezi Glyburide

Gli-oxid. Vezi soluţie topică de peroxid de carbamidă Glyset. Vezi Miglitol

GMP. Vezi Guanozin monofosfat

GnRH. Vezi Hormon de eliberare a gonadotropinei

Compuşi de aur, 807/, 808-809

Tiomalat de sodiu de aur, 807/, 808-809 Gonadoliberină. Vezi Hormon de eliberare a gonadotropinei Hormon de eliberare a gonadotropinei (GnRH), 695-701, 696/, 697t, 698/, 699t, 700/, 826-827, 826/, 890, 894

Agonişti ai hormonilor de eliberare a gonadotropinei, 697t,

699, 698/

Antagonişti ai hormonilor de eliberare a gonadotropinei,

701, 699t, 700/

Gonadotropine, 695-701, 696/, 6971, 698/, 699t, 700/, 726-827, 826/, 890, 894

Gonal-F. Vezi Hormonul foliculostimulant

Goserelin, 698, 698/

Guta, 809-811, 809/-810/

Receptori GPIIB/IIIA, 628-629

proteine G, 560-563, 562/

GR-69153, 293

Gramicidin, 319-320

Convulsii Grand Mal, 492

Granulocite, 156, 157/

Grapefruit, metabolismul medicamentelor şi, 108, 108/

GRF. Vezi factorul de eliberare a creşterii

Grifulvin. Vezi Griseofulvin

Grisactin. Vezi Griseofulvin

Griseofulvin, 199, 260t

Gris-PEG. Vezi Griseofulvin

Stare fundamentală, 414

Factori de creştere şi receptori, în cancer, 401, 401t

Hormonul de creştere, 893-894

Factor de eliberare a creşterii (GRF), 890

GR-uri. Vezi receptorii glucocorticoizi GSK572016. A se vedea proteinele de legare a GTP ditozilat de lapatinib. Vezi Proteinele de legare a trifosfatului de guanozină

Guanabenz, 538-539

Acetat de Guanabenz, 642

Guanadrel, 531

Sulfat de Guanadrel, 640-641

Guanetidină, 531, 640

Monosulfat de guanetidină, 640, 640/

Guanfacine, 538-539

Clorhidrat de guanfacină, 642

Guanidine, 686/

Guanosine, 342-343

Proteine care leagă guanozin difosfat (GDP), 562

Guanozin monofosfat (GMP), în relaxarea muşchilor netezi, 618-619, 619/

Proteine care leagă guanozin trifosfat (GTP), 560-562, 562/

G-Ei bine. Vezi Lindane

Gyne-Lotrimin. Vezi Clotrimazol

H

antagonişti H1. Vezi Antihistaminice

Receptori H1, 735-736, 736t

relatii structura-activitate la, 739, 739/, 740t

antagonişti H2. Vezi Antihistaminice

Receptori H2, 736, 736t

Liganzii receptorilor H3. Vezi Antihistaminice

Receptori H3, 736, 736t

Liganzii receptorilor H4. Vezi Antihistaminice

receptori H4, 736, 736t

acizi HA, 15

trecerea barierei lipidice a, 16, 16/

Vaccin conjugat Haemophilus influenza tip B, 172

Halazepam, 446/, 447

Halazone, 186

Halcinonidă, 857/, 862

Halcion. Vezi Triazolam

Haldol. Vezi Haloperidol

Haldol decanoat. Vezi Haloperidol deconoat

Semifantrină, 246t-247t, 251/, 252

Propionat de halobetasol, 857/, 862

Halogenarea anestezicelor generale inhalatorii, 713

Haloperidol, 465, 465/, 482, 482/, 483t

conjugarea lui, 94, 96

Deconoat de haloperidol, 482-483

Haloprogin, 195

Halotestin. Vezi Fluoximesteron

Halotex. Vezi Haloprogin

Halotan, 712/, 712t, 714, 714/

metabolismul, 78-79

constanta lui Hammett, 20

HAV. Vezi vaccinuri împotriva hepatitei A

VHB. Vezi vaccinuri împotriva hepatitei B

HC-3. Vezi Hemicoliniu

hCG. Vezi Gonadotropină corionică umană

VHC. Vezi vaccinuri împotriva hepatitei C

Boli de inima

HRT şi, 847

ischemic, 617-618, 618/

Helicobacter pylori, 760, 764

Helixate. Vezi factor antihemofil, infecţii helmintice recombinate, 224-225

Hemabat. Vezi Carboprost trometamina

Hemaglutina, 336

Factori hematopoietici, derivaţi de ADNr, 908t, 911

Factori de creştere hematopoietici, 136-137, 136t, 137/ Hemicoliniu (HC-3), 563

Hemoglobină, 906-907

Hemoglobina C, malarie şi, 244

Hemofilia A, 656

Hemofilia B, 656

Hemofil M. Vezi factor antihemofil

Ecuaţia Henderson-Hasselbalch, 12

Heparin, 655, 657-658

Vaccinuri împotriva hepatitei A (HAV), 170

Vaccinuri împotriva hepatitei B (VHB), 171

Vaccinuri împotriva hepatitei C (VHC), 171

Vaccinuri împotriva hepatitei E (HEV), 171

Vaccinuri împotriva hepatitei, 170-171

Acizi aminodiacetici hepatobiliari, 424 Acizi iminodiacetici hepatobiliari (HIDA), 425 Hepatolit. Vezi Tehneţiu (99mTc) disofenină Hepatotoxicitatea acetaminofenului şi fenacetinei, 805-806, 806/

Antihistaminice heptanice, 740t

Medicamente din plante, ca agent antiinfectios, 179 Plante medicinale. Vezi Ierburi medicinale

Herceptin. Vezi Trastuzumab

Heroină, 783/, 784 Herplex. Vezi Idoxuridină

Acizi heteroarilacetici, 799-800, 799/ Acizi heteroarilpropanoici, 800-801, 801/ Osificare heterotopică, 705

HETP. Vezi Hexaetiltetrafosfat Hetrazan. Vezi citrat de dietilcarbamazepină HEV. Vezi Hexabrix vaccinuri împotriva hepatitei E. Vezi Ioxaglate

Hexaclorofen, 184

Hexaetiltetrafosfat (HETP), 578 Hexahidropirazină, 225

Hexahidrosiladifenidol (HHSiD), 567, 568/ Hexalen. Vezi Altretamine

Hexametoniu, 559-560, 581, 596, 598 Bromură de hexametoniu, 598 Clorură de hexametoniu, 598 Hexametilentetramină mandelat, 214 Hexametilmelamină. Vezi Altretamină Hexametilpropilenamină oximă, 424 Hexobarbital, metabolismul, 55, 58, 71-72, 86, 88 Hexylresorcinol, 185

HHSiD. Vezi Hexahydrosiladifenidol Hibiclens. Vezi Gluconat de clorhexidină Lipoproteină de înaltă densitate, 647-648

Mediu de contrast osmolar înalt (HOCM), 432 Screening cu randament ridicat, 38, 38/

Himbacine, 567, 568/

Hiprex. Vezi Hipurat de Methenamină

Hirudin, 144

Hispril. Vezi clorhidrat de difenilpiralină Histadyl. Vezi clorhidrat de metapirilen histamina, 733-737

acetilarea, 100-101 biosinteza şi distribuţia, 733-734, 735/ ca mesager chimic, 733-737, 735/, 736t în secreţia acidului gastric, 760, 761/ ionizarea, 733, 734/ m metabolizarea etilului 7, 734/ m2 intervenţia farmacologică şi, 737 funcţii fiziologice mediate de, 735-737, 736t stereochimia, 733, 735/ depozitarea şi eliberarea, 734-735 tautomerizarea, 733, 734/ încetarea acţiunii, 737, 738/

Antagonişti ai histaminei H1. Vezi Antihistaminice Antagonişti ai histaminei H2. Vezi Antihistaminice Antagonişti ai histaminei H3. Vezi Antihistaminice Antagonişti ai histaminei H4. Vezi Antihistaminice Receptori histaminici, 735-737, 736t relaţii structură-activitate la, 739, 739/, 740t Inhibitori ai histonei deacetilazei, 408-409, 409/ Histones, 883t, 885

Histrelin acetat, 697t, 698-699, 698/ inhibitori de HMG-CoA reductază, 652-654, 652/ HMM. Vezi Altretamine

HOCM. Vezi mediu de contrast cu osmolar ridicat Homatrocel. Vezi bromhidrat de Homatropină Bromhidrat de Homatropină, 587

Bromură de metil de homotropină, 587 Clonarea pe bază de omologie, 126, 126t

Acid homovanilic (HVA), 472, 473/ Contraceptive hormonale. Vezi Agenţi contraceptivi Hormon(i), 890-906, 892t, 896t, 897/, 898t, 901t-902t. Vezi, de asemenea, hormoni steroizi

angiotensine, 905 gastrointestinale, 903-904 gonadotropine, 695-701, 696/, 697t, 698/, 699t, 700/, 726-827, 826/, 826/, 890, 890, 890, hipotalamic neurohipofizar, 895-896, 896t pancreatic, 897-903, 897/, 898t, 901t-902t paratiroidă, 904-905

în reglarea calciului, 708-709

Hormon(i) (continuare)

hipofizar, 891-894, 892t

placentare, 895 plasmakinine, 905-906 derivate din ADNr, 908t, 910 recombinant, 134-136 somatostatina, 890, 894-895 tiroglobulină, 906 tiroida, 663 tirotropină, 894

Tulburări legate de hormoni, terapii nesteroidiene pt. Consultaţi Terapii nesteroidiene pentru tulburări legate de hormoni

Terapia de substituţie hormonală (HRT) cu androgeni, 848-849 estrogen/progestin combinat, 846-847, 8461 estrogeni în, 831

Terapia hormonală, pentru boli osoase, 708-710, 709f hPL. Vezi lactogen placentar uman

HPMPC. Vezi Cidofovir

hPTH. Vezi injecţia cu teriparatidă

HPV. Vezi Vaccinul cu papilomavirus uman

HRT. Vezi Terapie de substituţie hormonală

Antagonişti 5-HT1A, 515

Receptorii 5-HT1B/1D, se leagă triptan la, 811-814

Antagonişti 5-HT2A, ISRS şi, 514 515

Humalog. Vezi Insulină lispro

Humalog Kwikpen. Vezi Insulină lispro

Amestecul Humalog. Vezi Insulină lispro

Humalog Mix Kwikpen. Vezi Insulină lispro

stilou stilou Humalog. Vezi Insulină lispro

Coriomamotropină umană. Vezi lactogen placentar uman

Gonadotropină corionică umană (hCG), 895

Dezoxiribonucleaza I umană, recombinată, 144-145

Hormon uman de creştere, recombinant, 135-136

Inhibitori de intrare a virusului imunodeficienţei umane, 351

Lianţii receptorilor de chemokine pentru infecţia cu virusul imunodeficienţei umane pentru, 351 terapii antivirale combinate, 352 inhibitori de intrare, 351 inhibitori ai activităţii de fuziune gp41 pentru, 352 inhibitori de integrază, 352 agenţi mai noi pentru, 346-352 inhibitori nonnucleozidici ai transcriptazei inverse,

348

inhibitori de protează, 348-351 inhibitori de revers transcriptază pentru, 343-346 ARN cu interferenţă scurtă, 352

vaccin pentru, 347

inhibitori de protează a virusului imunodeficienţei umane,

351

Insulină umană, recombinantă, 667-668, 667f, 668t-669t, 898, 900, 901t-902t

Vaccin cu papilomavirus uman (HPV), 171-172

Lactogen placentar uman (hPL), 895

Humate-P. Vezi factor antihemofil

Humatin. Vezi sulfat de paramomicină

Humatrope. Vezi Somatropină, origine ADNr

Humorsol. Vezi Bromură de demecar

Humulină. Vezi Insulină umană, recombinantă

Humulin 70/30. Vezi Protamină neutră Hagedorn insulina

Humulin 70/30 Pen. Vezi Protamină neutră Hagedorn insulina

Humulin N. Vezi Protamină neutră Insulină Hagedorn

Humulin R. Vezi Insulină umană, recombinantă

Humulin R Pen. Vezi Insulină umană, HVA recombinată. Vezi acid homovanilic

Hialuronidază pentru injecţie, 888t, 889

Tehnici de hibridom, 146-147, 147f

Hicamptamina. Vezi Topotecan clorhidrat Hycamtin. Vezi Topotecan clorhidrat Hidralazina, acetilarea, 100-101

Clorhidrat de hidralazină, 643, 643f

Hydrea. Vezi hidroxiuree

Hidrocodonă, 783f, 785

Hidrocortizon, 821f, 822t, 853-855, 854f-856f, 857-859, 858t, 861

metabolismul, 855, 855f

Acetat de hidrocortizon, 822t

Hidrocortizon NaPO4, 822t

Valerat de hidrocortizon, 856f

Legătură de hidrogen, 26, 28-29, 28f

Reacţii hidrolitice, 86-88 bioactivarea promedicamentelor, 87-88 esteri şi amide, 86

diverse, 86-87

de penicilină, 265

a proteinelor recombinante, 132

Hidromorfon, 783f, 785

Hidrofil, 43

Legătura hidrofilă, 26

Legături hidrofobe, 26, 881

Peroxid de benzoil hidrat, 185

Hidroxocobalamină, 954 N-hidroxi-2-acetil-aminofluoren, conjugare a,

90-91

Hidroxi-17£-estradiol, conjugarea cu, 97, 99

Hidroxiamfetamina, 544

Hidroxiapatită, 705

^-Derivaţi ai acidului hidroxibenzoic, 190

Hidroxibupropionă, 515

Hidroxiclorochină, 246t-247t, 249f, 250, 807f, 808 4-Hidroxicumarină, conjugarea de, 90-91 N-hidroxidapsonă, conjugarea lui, 90-91 2-Hidroxi-etil-trietil63-fluimidă, 4-hidroxi-amonita 851f

Hidroxilamină, metabolismul, 69-70

Hidroximetil OMPA, 579-580 m-hidroxifenol, 195

^-Hidroxifenitoină, conjugarea lui, 89-90 17u-Hidroxipregnenolonă, 821f

Caproat de hidroxiprogesteron, 838f, 838t, 839-840

8-hidroxichinolină, 221-222 hidroxistreptomicina, 297 4-hidroxitamoxifen, 833f

Hidroxiuree, 383

Hidroxizină, 740t-741t

Hylorel. Vezi Guanadrel; Sulfat de Guanadrel

Hyoscine. Vezi Scopolamină

Bromhidrat de hioscină. Vezi bromhidrat de scopolamină

Hyoscyamine, 30, 582, 584-586

Sulfat de hiosciamină, 586

Hipercalcemie, legată de malignitate, 705

Hypericins, 965-966, 966f

Hiperlipidemie, 647

Hiperlipoproteinemie, 648-649, 649t

Hiperparatiroidism, 709-710, 709f

Hiperpolarizarea membranei neuronale, 719-720, 719f

Hipersensibilitate

la cefalosporine, 285

Rolul histaminei în, 736, 739-740

la anestezice locale, 724-726

Hyperstat IV. Vezi Diazoxid

Hipertensină. Vezi Amida de angiotensină

Hipertensiune arterială, 637-639, 641

sistemul renină-angiotensină în, 607-609, 608f-609f

Hipertiroidism, 663-664

Hiperuricemie, 809-811, 809f-810f

Regiuni hipervariabile, 147

Hipervitaminoza

vitamina A, 922-923

vitamina B1, 938

vitamina B2, 939

vitamina B3, 942

vitamina B5, 944

vitamina B6, 947

vitamina B7, 948

vitamina B9, 951

vitamina B12, 954

vitamina C, 955

vitamina D, 927

vitamina E, 931

vitamina K, 935

Hipnotice. Vezi Anxiolitice, sedative şi hipnotice

Acid hipocloros, 186

Agenţi hipoglicemici, 658-669

biguanide, 685-687, 685f-686f

bisguanidine, 662

glinide, 668-681, 670f-672f, 673t, 674f-680f, 676t

inhibitori de a-glucozidază, 662-663, 687-689, 687f-688f

metaglinide, 661 sulfoniluree, 659-661, 668-681, 670f-672f, 673t, 674f-680f, 676t

tiazolidindione, 662, 681-685, 682f-685f, 684t

Hipotalamus, hormoni de, 890-891

Hipotiroidism, 663

Hipoxantina, 40, 40f

Hytrin. Vezi Terazosin; Clorhidrat de terazosin

eu

Ibandronat, 706, 708 Ibritumomab tiuxetan, 150 Ibuprofen, 31, 32f, 794t, 795, 800, 801f

metabolismul, 59, 61 Ibutilide, 636-637 Idamicină. Vezi clorhidrat de Idarubicin clorhidrat de Idarubicin, 385, 385f, 389 IDDM. Vezi diabet zaharat insulino-dependent Idoxuridină, 339-340 IFEX. Vezi Ifosfamidă

IFO. Vezi Ifosfamidă

Ifosfamidă, 360-361, 361f, 363f, 369 Ifosfamidum. Vezi Ifosfamidă

IG. Vezi Imunoglobuline IgA, 165, 165f IgD, 165

IgE, 165

IgG, 162f, 164

IGIV. Vezi Imunoglobulină intravenoasă

IgM, 163f, 164

Iletin, 667

Iloprost, 877 Ilosone. Vezi eritromicină estolat Ilotycin. Vezi eritromicină iloticină gluceptat. Vezi Eritromicină gluceptat Studii imagistice. Vezi Radiofarmaceutice Imatinib mesilat, 403, 404f, 405 Imciromab pentetat, 150

Imetit, 773, 773f Imidazoline, 534 Imiglucerază, 145, 908t, 910 Imiglucerază injectabilă, 888t, 889 Imigrain. Vezi Sumatriptan Imipenem-cilastatin, 276-277 Clorhidrat de imipramină, 511

metabolismul, 8, 55f, 62-63 Imitrex. Vezi Sumatriptan Immepip, 773, 773f Funcția imună, rolul histaminei în, 736-737 Imunoglobuline (IG), 165 Sistemul imunitar

factori de fază acută, 160, 160t

celule de, 156-159, 157f-158f, 158t

calea complementului

alternativ, 160-161, 160f clasic, 160-161, 162f imunitate, 159-165 interferoni, 161, 161f, 161t, 337-338

Imunitatea, 159-165

dobândit, 159t, 161-165

dobândirea de, 165-174 înnăscut, 159-161, 159t, 160t Imunizare. Vezi şi Vaccinuri

vaccinuri bacteriene, 172-173 program de copilărie pentru, 174, 174f-175f toxoizi, 166-168, 173-174 vaccinuri virale, 168-172

Imunobiologice, 156-178

vaccinuri bacteriene, 172-173 definiţii ale, 165-166 celule ale sistemului imunitar, 156-159, 157f-158f, 158t imunitate, 159-165

depozitarea şi manipularea, 167-168

toxoizi, 166-168, 173-174

vaccinuri, 166-168

tehnologii adjuvante, 174-177 bacteriene, 172-173 acid nucleic, 177-178 virale, 168-172

vaccinuri virale, 168-172 Imunoglobulina, structura şi funcţia, 162-163, 162f

Imunosupresoare, glucocorticoizi, 853-864, 854f-857f, 858t, 860f, 864f

Imodium. Vezi Loperamide Implanon, 846 Imuran. Vezi Azatioprină Vaccin polio inactivat (IPV), 168-169 Inapsine. Vezi Droperidol Increlex. Vezi Mecasermin

Mimetice incretine, 690-694, 690f, 693f-695f Agenţi de modulare a sistemului de incretine, 690-694, 690f, 693f-695f

Inderal. Vezi Propranolol

Indinavir, 349

Efectul indirect al daunelor cauzate de radiaţii, 417

Indiu (111 In) capromab pendetidă, 419-420

Clorura de indiu (111 In), 420

Indiu (111 in) oxichinolină, 420

Indiu (111In) pentetat, 420-421

Pentetreotidă de indiu (111 in), 421

Radiofarmaceutice cu indiu, 419^421

Indocină. Vezi Indometacin

Indoletilamine, 516

Indometacin, 15, 794-795, 794t, 795/, 799, 799/ metabolismul, 75-76, 86, 88

Infarct miocardic, 613

Inflamaţie

COX-1, COX-2 şi rolul prostaglandinei în, 792-793, 793/

Rolul histaminei în, 736

neurogen, 812

Infliximab, 149

Gripa tip A, 336-337

Gripa de tip B, 336-337

Vaccin antigripal, 168

Informatica, 150-151

Anestezice generale inhalatorii, 711-716, 712t, 714/-716/ ideal, 711-712, 712t

mecanism de acţiune al, 713-714

relatii structura-activitate ale, 712-713, 712/ Inhibitori, 885

Inhiston. Vezi maleat de feniramină

Anestezice generale injectabile, 716-718, 717/-718/ Injectabil, pentru distribuţia medicamentelor, 5

Imunitatea înnăscută, 159-161, 159t-160t, 165 dobândită vs., 159, 159t

receptori de recunoaştere a modelelor şi, 176

Inocor. Vezi Amrinone

Agenţi inotropi. Vezi Agenţi inotropi pozitivi Insecticide

metabolismul medicamentelor şi, 108

pentru combaterea tantarilor, 244-245

Screening in silico, 24

Inspra. Vezi Eplerenone

Insulină

bovine, 668, 668t

în tulburările metabolismului glucozei, 667 efecte metabolice ale, 899-900

ca hormon pancreatic, 897-901, 897/, 898t, 901t-902t

porcine, 668, 668t

recombinant, uman, 134-135 uman recombinant, 667-668, 667/, 668t-669t, 898, 900, 901t-902t

secretia de, 669-670, 670/, 676, 898 structura de, 667, 668/

Insulina aspart, 668t-669t

Diabet zaharat insulino-dependent (IDDM), 667 Insulină detemir, 668t-669t

Insulina glargin, 668t-669t

Insulină glulizină, 668t-669t

Injecţie de insulină, 900, 901t-902t

Insulina lispro, 668t-669t

Secretagogi de insulină. Vezi Sulfoniluree

Sensibilitatea la insulină, 667

Suspensie de insulină zinc, 901, 901t-902t

Intal. Vezi Cromolyn sodiu

Inhibitori de integrază, 352

Integrilină. Vezi Eptifibatide

Interferon alfa-2a, 139, 139t

recombinant, 909t, 911

Interferon alfa-2b, 139-140, 139t

recombinant, 908t, 911

Interferon alfacon-1, 139t, 140

Interferon alfa-n1, 139t, 140

Interferon alfa-n3, 139t, 140, 908t, 911

Interferon beta-1a, 140-141, 140t, 909t, 911

Interferon beta-1b, 140t, 141

recombinant, 908t, 911

Interferon gama-1b, 141

Interferoni, 161, 161/, 161t, 337-338, 908t-909t, 910-911

alfa, 337-338, 338/-339/

beta, 337-338, 338/-339/ clasificarea, 337-338, 338/ funcţia de, 337-338, 339/ gamma, 337-338, 338/

mecanism de, 337-338, 338/-339/

recombinant, 138-141, 138/, 139t-140t

a-Interferoni, recombinanţi, 139-140, 1391 ^-Interferoni, recombinaţi, 140-141, 140t y-Interferoni, recombinaţi, 141

Interleukine, recombinante, 141-142

Lipoproteină cu densitate intermediară, 647-648

Microtubuli interpolari, 397

Hormonul de stimulare a celulelor interstiţiale. Vezi hormonul luteinizant

Tulburări intestinale, sulfonamide pentru, 238-239 Intocostrina, 600

Inel intrauterin, 844t, 845-846

Imunoglobulină intravenoasă (IGIV), 165

Activitatea intrinsecă a medicamentelor, 581

Intron A. Vezi interferon alfa-2b, recombinant

Introni, 122, 122/

Intropina. Vezi Dopamina

Invanz. Vezi Ertapenem

Invers. Vezi clorhidrat de mecamilamină

Invirase. Vezi Saquinavir

Produse radiofarmaceutice cu iod, 421-422

Iod (131I) tositumomab, 422

Iodipamidă meglumină, 433

Iodixanol, 434

Iodofori, 185-186

Iodochinol, 220, 222

Iohexol, 434

Ionamin. Vezi răşină schimbătoare de ioni fentermină

Canale ionice. Vezi şi Canale ionice dependente de tensiune acetilcolină şi, 559-560, 559/-560/, 562-563 calciu, 623, 623/-624/ interacţiunea anestezice generale cu inhalare, 713-714

legarea anesteziculuí local la, 720, 721/-722/, 722-723, 724/

în conducerea nervoasă, 719-720, 721/-722/ sodiu, 720, 721/-722/, 722-723, 724/

Raport ionic 1,5 agenţi de contrast, 432

Radiaţii ionizante, 413, 416

Iopamidol, 434

Iopidina. Vezi Apraclonidină

Iopromidă, 435

Iotalamat meglumină, 435

Ioversol, 435

Ioxaglate, 436

Ioxilan, 436

Ifosfamidă. Vezi Ifosfamidă

Bromură de ipratropiu, 587-588

IPV. Vezi Vaccin antipolio inactivat

Irbesartan, 613

Iressa. Vezi Gefitinib

Clorhidrat de irinotecan, 392/, 393, 394/

Oxid de fier, pentru RMN, 437

Isaglitazonă, 682

Boala cardiacă ischemică, 617-618, 618/

Ismelin. Vezi guanetidina

Isobars, 413

Isocarboxazid, 523

Izodina. Vezi Povidonă-iod

Izoetarina, 542

Izofluran, 712/, 712t, 713, 715, 715/

Izoflurofat, 572t, 577/, 578

Tranziţie izomeră, 414

Izomeri, 413

conformaţional, 27

geometric, 27

Isoniazidă, acetilarea 215-216 a, conjugarea 100-101 a, 94, 96

Izopentachină, 250, 250/

Insulina izofan. Vezi Protamină neutră Hagedorn insulina

Iodură de izopropamidă, 592, 594

Alcool izopropilic, 182

Izoproterenol, 45, 532-533, 540-541

metilare, 102-103

Isoptin. Vezi Verapamil

Isordil. Vezi dinitrat de izosorbid; Dinitrat de izosorbid, diluat

Dinitrat de izosorbid

conjugarea lui, 97-98 diluat, 620t, 622

Izosterism, 39-40, 39/-40/, 39t

Izotone, 413

Izotopi, 413

Isovue. Vezi Iopamidol

Isradipină, 623t, 626

Isuprel. Vezi izoproterenol

Itraconazol, 204

Ivermectină, 227

Ivomec. Vezi Ivermectina

Ixabepilone, 399-400, 399/, 400t

Ixempra. Vezi Ixabepilone

J

Epilepsia motorie jacksoniană, 492

Jadelle, 846

Janumet. Vezi Metformin; Sitagliptin fosfat Januvia. Vezi Sitagliptin fosfat

JE-2147, 351

K

Kabikinaza. Vezi Streptokinaza

Kallidin, 905-906

Sulfat de Kanamicină, 294, 299

activitatea antituberculară a, 215

inactivarea, 295-296

Kantrex. Vezi sulfat de Kanamicină

Kapseals. Vezi Fenitoină

Keflex. Vezi Cefalexină

Keflin. Vezi Cefalotina sodică

Keforal. Vezi Cefalexină

Kefzol. Vezi Cefazolin sodiu

Kemadrin. Vezi Clorhidrat de prociclidină Keppra. Vezi Levetiracetam

Kerlone. Vezi Betaxolol

Ketamina, 717-718, 718/

metabolismul, 65, 67

Ketek. Vezi Telitromicină Ketoconazol, 203-204

Ketoprofen, 794t, 795, 801, 801/ Ketorolac, 799/, 800

Soluţie oftalmică de fumarat de ketotifen, 759-760 Khellin, 757

Rinichi. Vezi Medicamente pentru sistemul renal

Agent patogen ucis, vaccin, 166

Kinins, 607-608

Klonopin. Vezi Clonazepam

Koate HP. Vezi factor antihemofil

Koch, Robert, 179

KoGENate. Vezi factor antihemofil, Kogenate recombinant. Vezi factor antihemofil, Kwell recombinant. Vezi Lindane

Kwildane. Vezi Lindane

L

LAAM. Vezi Acetilmetadol

Labetalol, 554-555

^-antibiotice lactamice, 260-261. Vezi de asemenea

Cefalosporină(e); Monobactami; Mecanismul de acţiune al penicilinei(e), 261

^-lactamaza(e)

rezistenţă la cefalosporine la, 282-284, 284/ inactivarea, 274, 275/

rezistenţă la penicilină şi, 265-266

^-Inhibitori de lactamaze, 274-278

clasificarea, 274

descoperirea, 274

tipuri de, 275-278

Lamictal. Vezi Lamotrigină

Lamisil. Vezi clorhidrat de terbinafină

Lamivudină, 345-346

Lamotrigine, 492, 499/, 500 Lampit. Vezi Nifurtimox Lamprene. Vezi Clofazimină

Lanosterol 14a-demetilază, 201, 201/, 203 Lanoxină. Vezi Digoxină

Acetat de lanreotidă, 895

Lansoprazol, 765, 766t-767t, 767-768, 770 Lantus. Vezi Insulină glargin

Ditozilat de lapatinib, 404/, 406

Larotid. Vezi Amoxicilină

Lasofoxifen, 833-834, 833/ Latanoprost, 878

LCR. A se vedea Vincristine sulfate Lee and Richards surface, 35 Leflunomide, 807/, 808 Leishmaniasis, 221, 224 Lente insulina, 901, 901t-902t Lepirudin, recombinant, 144 Leprosy, 215, 239-240 Lescol. Vezi Fluvastatina Letairis. Vezi Ambrisentan Letrozol, 835/, 836 Letter. Vezi Levotiroxină sodică L-Leucină, 498, 498/ Leucină-encefalină, 778, 893 Leucovorin, 379, 381/, 951

Leukine. Vezi Sargramostin

leucotriene. Vezi Eicosanoide

Acetat de leuprolidă, 697t, 698-699, 698/

leurocristina. Vezi sulfat de vincristină

Leustatină. Vezi Cladribine

Levalbuterol, 542

Levamisol, 30

Levatol. Vezi Penbutolol

Levemir. Vezi Insulină detemir

Levetiracetam, 499/, 500

Levitra. Vezi clorhidrat de vardenafil

Levobunolol, 551, 552/

Levobupivacaina, 30

Levobuvacaine, 728-729

Levocetirizină, 740t-741t

Diclorhidrat de levocetirizină, 756

Levodopa, 30, 471,472/, 474, 478, 523

metilare, 102-103

Levo-Dromoran, 786

Levofloxacină, 213

Levoid. Vezi Levotiroxină sodică

Levometorfan, 31/

Levonorgestrel, 840

Sistem intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (LRIS), 843t, 845

Levophed. Vezi norepinefrină

Levopropoxifen, 31/

Levorfanol, 785-786

Levotiroxină, 30

Levotiroxină sodică, 663

Levoxină. Vezi Levotiroxină sodică

sulfat de Levsin. Vezi sulfat de hiosciamină

LH. Vezi hormonul luteinizant

Librax. Vezi Bromură de Clidiniu

Libriu. Vezi Clordiazepoxid; Clordiazepoxid clorhidrat

lemn dulce, 973-974, 973/

Lidocaina, 45, 726-727, 727/

metabolismul, 7, 63, 86, 88

Clorhidrat de lidocainã, 633-634, 634/

Canale de sodiu dependente de ligand, 720, 721/-722/

legarea anesteziculuilocal la, 720, 721/-722/, 722-723, 724/

Ligare, 124

Linagliptin, 693, 694/

Lincocinã. Vezi clorhidrat de lincomicinã

Clorhidrat de lincomicinã, 313-314

Lincomicine, 260t, 313-315

Lindan, 228

Linezolid, 323

Liotironina de sodiu, 663

lipide

clase de, 647-648, 647/

metabolismul, 648, 648/ structura lui, 647, 647/

Agenţi de scădere a lipidelor, 647-654, 647/-648/, 649t, 652/

Inhibitori de HMG-CoA reductază, 652-654, 652/

hiperlipoproteinemii, 648-649, clase de lipoproteine 649t, 647-648, 647/ metabolismul lipoproteinelor, 648, 648/

Membrana lipidica

colesterol în, 193, 193/ ergosterol în, 193, 194/

Microsfere lipidice. Vezi Perflutren

Lipinski Regula din Cinci, 37-38, 38t

Lipitor. Vezi Atorvastatină

Lipofil, 43

Lipoproteină(e)

clase de, 647-648, 647/

metabolismul, 648, 648/

structura de, 647, 647/

Lipotropine, 778, 779/, 893

Calea lipoxigenazei, 870-871, 871/

Fenol lichefiat, 183

Liraglutide, 690/, 691

Lisinopril, 610

Lister, Joseph, 179, 183

Carbonat de litiu, 468-469

Citrat de litiu, 468-469

Săruri de litiu, 468-469

Agent patogen viu/atenuat, vaccin, 166

Patogen înrudit viu/atenuat, vaccin, 166

Lobac. Vezi salicilamidă

Efect anestezic local, 550-551

Anestezice locale, 718-730, 718/-719/, 721/-722/, 724/, 727/-728/

reacţii alergice la, 724-726

amino amidă, 726-729, 727/-728/

esteri, 725-726

direcţii viitoare ale, 729-730

mecanism de acţiune al, 722-723, 722/ methemoglobinemie asociată cu, 725 relaţii structură-activitate a, 723-724, 724/ vasoconstrictoare utilizate cu, 724-725

LOCM. Vezi Mediu de contrast osmolar scăzut

Lodine. Vezi Etodolac

Lodoxamidă trometamina, 758

Valori log D, 976t-983t

Valori log P, 976t-983t

Lomefloxacin, 208, 208t, 212

Lomotil, 787

Lomustine, 365, 366/, 371

Loniten. Vezi Minoxidil

Loperamidă, 787-788, 787/

Lopid. Vezi Gemfibrozil

Lopinavir, 349

Lopressor. Vezi Metoprolol

Loprox. Vezi Ciclopirox olamină

Lorabid. Vezi Loracarbef

Loracarbef, 280t, 287

Loratadină, 740t-741t, 755

Lorazepam, 449

Lorelco. Vezi Probucol

Lorotidol. Vezi Bitionol

Lortab. Vezi hidrocodonă

Lortab ASA. Vezi hidrocodonă

Losartan, 612-613

Losec. Vezi Omeprazol

Lotemax. Vezi etabonat de Loteprednol

Lotensin. Vezi clorhidrat de benazepril etabonat de loteprednol, 860/, 862

Lotrimin. Vezi Clotrimazol

Lovastatin, 653

Lovaza, 875

Lipoproteine cu densitate joasă, 647-649, 649t

Mediu de contrast osmolar scăzut (LOCM), 432 Loxapină, 463-464

LRIS. Vezi sistemul intrauterin care eliberează levonorgestrel

LSD. Vezi (+)-dietilamida acidului lisergic Lubiprostone, 877

Ludiomil. Vezi clorhidrat de maprotilină Lumefantrină, 246t-247t, 251/, 252, 255
Lumiracoxib, 802-803, 802/

Lunesta. Vezi Eszopiclone

Lupron. Vezi acetat de leuprolidă

Depoul Lupron. Vezi acetat de leuprolidă

Lutalyse. Vezi Dinoprost trimetamină

Hormon luteinizant (LH), 696-697, 699, 826-827, 826/, 890, 894

Hormon de eliberare a hormonului luteinizant. Vezi Hormon de eliberare a gonadotropinei

Luteolin, 968, 968/

Luvox. Vezi Fluvoxamină

LY 303366, 206

Lybrel, 844

LYMERix, 145

Linie de celule limfoide, 157/, 159

Lyovac Cosmegen. Vezi Dactinomicina-D

Lipresina, 896

Lyrica. Vezi Pregabalin

(+)-dietilamida acidului lisergic (LSD), 516-517

M

Receptori M1, 561, 567-568

Receptori M2, 561, 567-568

Receptori M3, 562, 567

Receptori M4, 562, 567-568

Receptori M5, 562, 567

Macrodantin. Vezi Nitrofurantoin

Macrolide, 308-313

chimia, 309

mecanismul de acţiune al, 309

rezistenţă microbiană la, 309

spectrul de activitate al, 309

tipuri de, 309-313

Macrofage, 157-159, 157/-158/

Acetat de mafenid, 238

Magan. Vezi salicilat de magneziu

Salicilat de magneziu, 798

Agenţi de contrast pentru imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) pentru, 413, 436-440 descrierea, 436, 437/

Magnevist. Vezi Gadopentetate dimeglumine Ma huang, 962, 968-969, 969/ Antigeni majori de histocompatibilitate, 156 Complex major de histocompatibilitate (MHC), 20, 156 Malaria, 242

controlul, 242 rezistent la medicamente, 249-250 terapie medicamentoasă pentru, 245-256 istoricul, 242 controlul ţânţarilor pentru, 244-245 patofiziologia, 243-244, 243/ Plasmodium spp. şi, 242-243, 243/ sărăcie şi, 245 mutaţii protectoare împotriva, 244 vaccinări şi, 245, 255 Malathion, 578-579, 580/ Malignitate, hipercalcemie a, 705 Hipertermie malignă (MH), 714 Mandelamină. Vezi Methenamine mandelat Mandol. Vezi Cefamandol nafate Mangafodipir trisodic, 439 Mangan, pentru RMN, 437 Mannisidostreptomicin, 297 Mansonil. Vezi Niclosamid MAO. Vezi inhibitori de

monoaminoxidază MAO-B, 474-475 IMAO. Vezi Inhibitori de monoaminoxidază Maolate. Vezi Clorfenesin carbamat Maprotiline hydrochloride, 513 Marezine. Vezi Marplan clorhidrat de ciclizină. Vezi Isocarboxazid Mast cells, 157, 157/ Mast Cell stabilizers, 757-759 Matulane. Vezi Procarbazine Mavik. Vezi Trandolapril Maxair. Vezi Pirbuterol Maxalt. Vezi Rizatriptan Maxalt-MLT. Vezi Rizatriptan Maxaquin. Vezi Lomefloxacin Maxipime. Vezi Cefepime McN-A-343, 561 MDA. Vezi 3,4-metilendioxiamfetamina MDR. Vezi Vaccin anti-rujeolic multirezistent, 169 Mebendazol, 225-226 Mecamilamină, 598 Clorhidrat de mecamilamină, 595, 599 Mecasermin, 895 Mecanismul de acţiune, descoperirea şi dezvoltarea, 457-458

Clorhidrat de mecloretamina, 359-360, 359/-360/, 368

Meclan. Vezi Meclociclină sulfosalicilat Clorhidrat de meclizină, 747-748 Meclociclină sulfosalicilat, 307 Meclofenamat, 802 Acid meclofenamic, 802/ Meclomen. Vezi Meclofenamat Medazepam, metabolismul, 76, 78 Imagistica medicală. Vezi Radiofarmaceutice Ierburi medicinale, 961-974

în tratamentul cancerului, 972, 973/ ardei capia, 967, 967/ muşeţel, 968, 968/ merişor, 969 definiţie, 962 ca medicamente, 962-963 echinaceea, 962-964, 963/-964/ ephedra 9, 96-29, 96 964-965, 965/ usturoi, 967-968, 967/ Ginkgo biloba, 963, 969-970, 970/ ginseng, 962, 970-971, 970/-971/ lemn dulce-aspecte istorice-94, 9796 973/ ciulin de lapte, 971-972, 971/ pennyroyal, 972, 972/ puritatea şi standardizarea, 962 sunătoare, 963, 965-967, 966/ valeriană, 972, 972/

Acetat de medroxiprogesteron, 838/, 838t, 840 Acid mefenamic, 801-802, 802/ Clorhidrat de meflochină, 246t-247t, 249/, 250 Mefoxină. Vezi Cefoxitin sodiu Megace. Vezi acetat de megestrol Acetat de megestrol, 838/, 840 Meglitinidă, 674, 675/-676/ Vezi, de asemenea, glinide Hormon de stimulare a melanocitelor (MSH), 892-893 Melanotropine, 892-893 Melarsoprol, 221-25, 2245, 2245

Agonişti ai receptorilor de melatonină, 451^52 Mel B. Vezi Melarsoprol

Mellaril. Vezi clorhidrat de tioridazină Meloxicam, 794t, 795-796, 796/, 803 Melphalan, 360, 360/, 369

Agenţi antiaritmici membrana-depresivi, 631-635, 6311, 634/

Reactivitatea membranei, 630 Menadione, 4

Menaquinone, 932, 932/ Menest. Vezi Estrogeni esterificati Vaccin polizaharidic meningococic, 173 Menopauza, HRT pentru, 846 Menotropine, 894

Menstruaţia, reglarea hormonilor steroizi ai, 826-827, 826/

Bromură de mepenzolat, 589-590 Meperidină, 45, 475, 786-787, 787/

metabolismul, 63, 65 Mephobarbital, 453, 454t

metabolismul, 71-72 Mepivacaină, 727 Meprobamat, 455-456

conjugarea lui, 90-91 Mepron. Vezi Atovaquone 6-Mercaptopurine, 40, 40/, 372, 378-379, 378/-379/, 382

metabolismul, 7-8 Mercaptopurin. Vezi Mercaptopurine Conjugaţi de acid mercapturic, 94-98, 95/ Oxid mercuric, 189

Compuşi de mercur, pentru agenţi antiinfecţioşi, 179, 189-190

Meridian. Vezi Sibutramine Meropenem, 277-278 Merozoites, 243-244, 243/ Merrem. Vezi Meropenem Mescaline, 516

acetilarea, 100-101 conjugarea, 94, 96 metabolismul, 69

Mesna, 360, 362/ Calea mezocorticală, 472, 473/ Calea mezolimbică, 472, 473/ Mesopin. Vezi Homatropină metilbromură Mesoridazină besilat, 461t, 462-463 Mestinon. Vezi bromură de piridostigmină Mestranol, 829/, 832

Sindromul metabolic, 666-667. Vezi şi Metaglinidele diabetului, 661

Metaglip. Vezi Glipizide; Metformin Metaphen. Vezi Nitromersol Metaproterenol, 533, 541 Metaraminol, 545

Metasep. Vezi ^-Chlor-m-xylenol Stare metastabilă, 414 Metastaze, 355

Metformin, 662, 685-687, 685/ Metacholine, 567

conformaţia, 565, 565/ Clorura de metacolină, 568-569 Clorhidrat de metaciclină, 302, 306 Metadol, acetilarea, 100-101 Metadonă, 28, 788-789, 788/-789/

metabolismul, 63-64 S(+)-metadone, metabolismul, 82 Clorhidrat de metamfetamina, 506t, 507, 533

metabolizarea, 65, 67 Bromură de metantelină, 590 Clorhidrat de metapirilen, 746 Clorhidrat de metdilazină, 740t, 752 Clorhidrat de metidilazină, 752 Methemoglobină, 70 Methemoglobinemie, după administrarea de anestezic local, 725

Toxicitatea methemoglobinemiei, 70 Methenamine, 214

Hipurat de metenamină, 214

Methenamin mandelat, 214 Methicilin sodium, 269t, 270-271 Methimazol, 664

conjugarea cu, 90-91 Metionină-encefalină, 778, 893 Methitural, metabolismul, 75, 77 Metocarbamol, 456 Methoctramină, 561, 567, 568/ Metotrexat, 40, 40/, 379,383,37,37,3,3 807/, 808 Metoxamină, 536 Metoxifluran, 712/, 712t, 715 Metsuximidă, 500, 501/ iodură de trans-N-metil-4-(1-naftilvinil)piridiniu, 564, 564/

V-metil-4-aminoazobenzen, metabolismul, 70, 72 czs-2-metil-4-trimetilamoniu-1,3-dioxolan, 565-566

Metilare, 102-104, 102/ Clorura de metilbenzetoniu, 188

Metilcolantren, metabolismul, 55/ Metildopa, 539-540, 540/

metabolismul, 69 metilarea, 102-103 o-metildopa, conjugarea, 91-92 Lo-metildopa. Vezi clorhidrat de metildopa metildopat, 641-642 albastru de metilen, 179, 189 3,4-metilendioxiamfetamina (MDA), 516 eteri metilicii, 713 a-metilhistamină, 773, 773/metil-l6-hidrazină, metil-6-hidrazină, 3. Vezi Metyrosine Methylnaltrexone, 791/, 792 Metilparaben, 190 Metilparathion, 578 Metil parathion, conjugarea cu, 95 Metilfenidat clorhidrat, 508-509

metabolismul, 65-67, 86-87 Metilprednisolon, 823/, 857/, 858t, 862 solubilitatea, 5

Metilprednisolon succinat de sodiu, 823/ 17a-Metiltestosteron, 823/, 848, 849/, 850 6-(Metiltio)-purină, metabolismul, 75-76 Metilxantine, 505-506, 505t Metiamidă, 76261

metabolismul, 76, 78 Metipranolol, 551, 552/ Metoclopramidă, 468 Metocurină iodură, 601 Metoprolol, 552-553, 553/

metabolismul, 55, 57, 75-76 Metrazol. Vezi Pentylenetetrazole Metrifonate, 573, 575 Metro IV. Vezi Metronidazol Metronidazol, 221

metabolismul, 70-71, 84 Iodură de metubină. Vezi Metocurină iodură Metyrapone, metabolismul, 82 Metyrosine, 528, 529/-530/, 530 Mevacor. Vezi Lovastatin Mexate. Vezi Metotrexat Mexiletină clorhidrat, 634-635 Mexitil. Vezi Mexiletine hydrochloride Teoria Meyer-Overton, 713 Mezlin. Vezi Mezlocilină sodică Mezlocilină sodică, 268, 269t, 273-274 MH. Vezi Hipertermie malignă MHC. Vezi Complexul major de histocompatibilitate Miacalcin. Vezi Calcitonina, somon Micardis. Vezi Telmisartan Micatin. Vezi azotat de miconazol Adăugarea Michael, 97 Azotat de miconazol, 203 Rezistenţă microbiană

la aminoglicozide, 295-296

la antibiotice, 260 la macrolide, 309 la peniciline, 265-267 la sulfonamide, 235 la tetracicline, 303, 308 Micronase. Vezi Glyburide Microsatellites, 363

instabilitate, 363 Microzomi, 46 Microtubuli, interpolar, 397

Midazolam, 449, 451 Midodrine, 536 Mifeprex. Vezi Mifepristone Mifepristone, 841, 841/ Miglitol, 663, 687-689, 687/-688/ Migraine, 811-812 Milk thistle, 971-972, 971/ Milrinone, 647 Miltown. Vezi Meprobamat Antagonişti ai receptorilor mineralocorticoizi, 615, 864 Receptori mineralocorticoizi (MRs), 825 Mineralocorticoizi, 853-864, 854/-857/, 858t, 860/, 864/

activităţi biologice ale, 855-856

clase structurale de, 856-859, 856/-857/, 858t Minipill, 843t, 845

Minipress. Vezi Prazosin; Clorhidrat de prazosin Minocin. Vezi clorhidrat de minociclină Clorhidrat de minociclină, 302, 302t, 305, 305t, 307-308

Minoxidil, 645, 645/

metabolismul, 60, 62 Mintezol. Vezi Thiabendazol Miradon. Vezi Anisindione Miraluma. Vezi Technetium (99mTc) sestamibi Mirapex. Vezi Pramipexol diclorhidrat Mirena, 843t, 845 Mirtazapină, 515, 549 Repararea nepotrivirii (MMR), 363-365 Misoprostol, 772-773, 793, 877 Misoprostol-diclofenac, 877 MitC. Vezi Mitomicina C Mitiglinidă, 675/ Mitocondrie, citocrom P450, 46 Mitomicina C, 260t, 400, 400/ Clorhidrat de mitoxantronă, 387-389, 388/ Mivacron. Vezi clorură de mivacuriu Clorura de mivacuriu, 599, 603 Oxidaze cu funcţii mixte, 45, 45t Agonist/antagonişti opioizi mixţi, 790-791 MMR. Vezi Reparaţie nepotrivită Moban. Vezi Molindone clorhidrat Mobic. Vezi Meloxicam Mobidin. Vezi salicilat de magneziu Sonde mobile, 151 Moclobemid, 510 Modafinil, 504

Insuline modificate, 667-668, 667/, 668t-669t Refracţie molară, 20 Conectivitate moleculară, 22 Mecanica moleculară, 32-33 Clorhidrat de molindonă, 468 Sistem molibden-99/tehneţiu-99m, 4154161/4151/415 radiofarmaceutice, 415-416, 416/ Furoat de mometazonă, 860/, 862-863 Monistat. Vezi Monoalchilarea nitratului de miconazol, 361-362 Monoaminoxidază (MAO), 472, 523, 524/ Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO), 509-510, 510t Inhibitori de recaptare a monoaminei, 509-511 Monoaminopropil antihistaminice. Vezi Antihistaminice propilamine

Monobactami, 293-294 Monocid. Vezi Cefonicid sodiu Monoclate-P. Vezi factor antihemofil Anticorpi monoclonali

pentru tratamentul bolilor osoase, 710 producţie de, 146-147, 147/ produse, 147-149 truse de testare cu radionuclizi, 149-150 radionuclizi terapeutici, 149-150 Monocite, 157-159, 157/-158/ Mononine. Vezi Factorul IX, Monooxigenaze recombinante, 45, 45t Comprimate contraceptive combinate monofazice, 842t, 844 Monopril. Vezi Fosinopril sodiu Monurol. Vezi Fosfomycin trometamina Moricizine, 635 Morphinan, 783/, 785-786 Morphine, 45, 782/-784/, 783-784

conjugarea, 89-90 metabolismul, 63, 65 metilare, 103-104 Controlul ţânţarilor, pentru malarie, 244-245 Motilin, 904 Nervi motori, 558

Motrin. Vezi Ibuprofen

6-MP. Vezi mercaptopurina; 6-Mercaptopurina

RMN. Vezi ARNm pentru imagistica prin rezonanţă magnetică, în biotehnologie, 123, 123/

MRP1. Vezi Proteină rezistentă la multidrog

D-na. Vezi Receptorii mineralocorticoizi

MSH. Vezi hormonul de stimulare a melanocitelor

MTA. Vezi Pemetrexed

MTC. Vezi Mitomicina C

MTX. Vezi Metotrexat

Rezistenţă la mai multe medicamente (MDR), alcaloizi vinca, 397

Proteina de rezistenţă la mai multe medicamente (MRP1), 397

MultiHance. Vezi Gadobenat dimeglumină

Moduri multiple de acţiune, flexibilitate conformaţională şi, 29-30, 29/

Multivariat, 23

Vaccinul oreionului, 170

Mupirocin, 322

Muromonab-CD3, 148-149

Muscarine

activitatea, 565-566 izomeri ai, 565, 566/ structura lui, 567/

Antagonişti muscarinici, 567-581, 568/

Receptori muscarinici, 560-563, 561/-562/ antagonişti ai, 567-568, 568/ efectele biochimice ale stimulării, 562-563, 562/ structura lui, 566-567, 566/, 567t subtipuri de-5625

Muşchi

contracţia, 618-619, 619/, 622, 622/ cuplarea excitaţie-contracţie a, 622, 622/ relaxarea, 618-619, 619/

Medicamente musculotrope, 583-584

Mustargen. Vezi clorhidrat de mecloretamina

Mutamicină. Vezi Mitomicina C

Myambutol. Vezi Etambutol

Mycelex. Vezi Clotrimazol

Mycobacterium avium, 215

Mycobacterium intracellulare, 215

Mycobacterium kansasii, 215

Mycobacterium leprae, 215

Mycobacterium tuberculosis, 215, 218

Micoze. Vezi Infecţii fungice

Micostatina. Vezi Nistatina

Midriacil. Vezi Tropicamid

Midriatics, 583-584

Mielosupresie, cu agenţi de alchilare, 359 Myleran. Vezi Busulfan

Mylotarg. Vezi Gemtuzumab ozogamicin

Infarct miocardic, 613

Ischemie miocardică, 617-618, 618/

Metabolismul miocardic, 618, 618/

Trusa Myoscint. Vezi Imciromab pentetat

Miozina, 318, 319/, 622, 622/

Myoview. Vezi tetrofosmină de Tehneţiu (99mTc).

Mysoline. Vezi Primidone

Clorura de mitelază. Vezi clorură de ambenoniu

N

Nabilone, metabolismul, 82

Nabumetone, 799/, 800

Nadolol, 551, 552/

Acetat de nafarelină, 697t, 698-699, 698/

Nafcilină sodică, 269t, 271-272

Clorhidrat de naftifină, 200

Naftin. Vezi clorhidrat de naftifină

Acizi nucleici goi, pentru vaccinuri, 177-178

Nalbuphine, 790

Nalfon. Vezi Fenoprofen

Acid nalidixic, 206, 208-210, 208t

Naliglutidă. Vezi Albiglutida

Nalmefene, 791/, 792

Naloxone, 791-792, 791/

metabolismul, 82

Naltrexona, 791, 791/

metabolismul, 80, 82-83

Naltrindole, 780, 781/

Decanoat de nandrolon, 851

Nafazolină, 537

Naprosyn. Vezi Naproxen

Naproxen, 794t, 795, 800-801, 801/ conjugarea lui, 90-91

Naramig. Vezi Naratriptan

Naratriptan, 812t, 813-814, 813/

Narcan. Vezi Naloxonă

Nardil. Vezi sulfat de fenelzină

Nasacort. Vezi Triamcinolon acetonid

Nasarel. Vezi Funisolide

Nasonex. Vezi furoat de mometazonă

Natacyn. Vezi Natamicină

Natamycin, 198-199

Nateglinidă, 661, 672, 674/-675/, 676t, 679-681, 680/

Navane. Vezi Thiothixene

Navelbine. Vezi ditartrat de vinorelbină

Neamine, 298

Nebcin. Vezi sulfat de tobramicină

Nebido. Vezi undecanoat de testosteron

Nebramicine, 300

Nedocromil de sodiu, 758

Nefazodone, 514-515

Emisia Negatron, 414

NegGram. Vezi acid nalidixic

Nelfinavir, 349-350

Sulfat de neomicină, 297-298

Neoplazie, 355

Neozamină, 298

Neosar. Vezi Ciclofosfamidă

Neostigmină, 572t, 573/, 574, 601-602

Bromură de neostigmină, 574

Neostigmină metilsulfat, 574

Neo-Sinefrină. Vezi Fenilefrină

Nepafenac, 799/, 800

Nervi

potenţiale de acţiune în, 719-720

Mecanismul de acţiune anestezic local asupra, 722-723, 722/

motor, 558

fiziologia, 718-719, 718/-719/

somatic, 558

Sistemul nervos, diviziunile, 558

Sulfat de netilmicină, 300-301

Netoglitazonă, 682, 682/

Netromicină. Vezi sulfat de netilmicină

Neumega. Vezi Oprelvekin

Neupogen. Vezi Filgrastim; Fligrastim

Neupro. Vezi Rotigotina

Receptori muscarinici neuronali, 561

Inhibitori de neuraminidază, 336-337

Teoria inflamaţiei neurogene, a migrenelor, 812

Hormoni neurohipofizari, 895-896, 896t

Medicamente neuroleptice. Vezi Antipsihotice

Neurolit. Vezi bicisat de tehneţiu (99mTc).

Agenţi de blocare neuromusculară, 599-605, 602/ alcaloizi curare/curare, 599-601 depolarizanţi, 600

nedepolarizante, 600

compuşi sintetici cu activitate curariformă, 601-605, 602/

Joncţiunea neuromusculară, 599-600

Neurontin. Vezi Gabapentin

Durere neuropatică, anticonvulsivante pentru, 492

Neurosteroizi, 864, 864/

Neurotensină, 904

Neurotransmisie, fiziologia, 718-719, 718/-719/ Neurotransmiţători

acetilcolina ca, 558-559, 563-564, 563/-564/, 596-597, 597/

adrenergice, 519-524 agenţi antihipertensivi care epuizează rezervele de, 639-641, 639/-640/

stimularea ganglionară de către, 596-597, 597/

Medicamente neurotrope, 583-584

Neutralizare, imunologic, 163-164

Protamină neutră Hagedorn (NPH) insulină, 668, 669t, 901, 901t-902t

Neutrexină. Vezi Trimetrexat

Neutrofile, 156, 157/

Nevanac. Vezi Nepafenac

Nevirapină, 348

Nexavar. Vezi toxilat de sorafenib

Nexium. Vezi Esomeprazol magneziu

NH2. Vezi clorhidrat de mecloretamina

Niacin, 940-942, 940/-941/. Vezi şi Acid nicotinic

Nicalex. Vezi Acid nicotinic

Nicardipină, 623t

Clorhidrat de nicardipină, 626

Niclosamidă, 226

Nicotina, 24, 594

stimularea ganglionară prin, 596-598 metabolismul, 64, 66

Acid nicotinic, pentru hiperlipoproteinemie, 651

Acid hidroxamic nicotinic, 578

Receptori nicotinici, 559-560, 559/-560/, 559t

NIDDM. Vezi Diabet zaharat non-insulino-dependent Nifedipină, ca vasodilatator, 623-625, 623t, 626/ Nifurtimox, 223

Calea Nigrostriatala, 472, 473/ Nilandron. Vezi Nilutamidă

Nilutamidă, 851-852, 851/

Nimetazepam, metabolismul, 58-59 Nimodipină, 623t, 626

Nimotop. Vezi Nimodipină

Nipent. Vezi Pentostatina

Nipride. Vezi nitroprusiatul de sodiu

Nisoldipină, 627

Nisoxetina, 514

Nitraţi, 620, 620t

Nitrazepam, metabolismul, 84 Nitrendipină, 627

Esteri ai acidului azotic, 620, 620t

Oxid nitric (NO), 620t

formarea, 619

malarie şi, 244

în relaxarea muşchilor netezi, 618-619, 619/ Nitriţi, 617, 620, 620t

Nitrofurani, 213-214

Nitrofurantoină, 213-214

Nitrofurazonă, 213

Muştar cu azot, 359-361

Nitroglicerină, 45, 619-621, 620t

conjugarea lui, 97-98

Nitromersol, 189-190

Nitropress. Vezi nitroprusiatul de sodiu

Nitroprusiat, 620t

Nitrozotiol, 620 t

Nitrosoureas, 365, 366/-367/ Nitrostat. Vezi Nitroglicerină

Esteri ai acidului azot, 620, 620t

Protoxid de azot, 712/, 712t, 714

Nitrovazodilatatoare, 618-622, 619/, 620t

acţiunea antianginoasă a, 620

esteri ai acidului azot şi azotic, 620, 620t metabolismul, 619-620, 620t stări de oxidare, 620t

relaxarea mușchilor netezi și, 618-619, 619/

viteza si durata de actiune de, 620t

NIV. Consultați Valoarea aportului de nutrienți

Nivalin. Vezi Galantamina

Nizatidină, 762t, 764-765, 767t

Nizoral. Vezi Ketoconazol

NU. Vezi oxid nitric

Nociception, 781

Noctec. Vezi hidrat de cloral

Nofetumomab merpentan, 149

Nolvadex. Vezi Tamoxifen; Citrat de tamoxifen Acetat de nomegestrol, 838/, 840

Nonanilin sulfonamide, 230

Agenți de blocare ganglionari competitivi nedepolarizanți, 598

Agenți de blocare neuromusculară nedepolarizante, 600 Agenți de blocare ganglionară necompetitivă nedepolarizante, 598-599

Diabet zaharat non-insulino-dependent (NIDDM), 667 Calea nonmevalonatului, inhibarea, 255/, 256 Inhibitor neselectiv al recaptării serotoninei-norepinefrinei, 514

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), 792-806, 793/, 794t, 795/-797/, 799/, 801/-802/, 804/-806/

acetaminofen și analogi înrudiți, 803-806, 804/-806/

aspirină și derivați ai acidului salicilic, 796-798, 797/ inhibitori convenționali neselectivi de ciclooxigenază, 798-803, 799/, 801/-802/

mecanismul de acțiune al, 792-793, 793/ prostaglandine și, 869

inhibitori selectivi ai COX-2, 795, 795/, 803, 804/ efecte secundare ale, 792-793, 793/, 794t relații structură-activitate ale, 793-796, 794t, 795/-796/

Terapii nesteroidiene pentru tulburări legate de hormoni, 666-703

analogi de amilină, 689-690, 689/

biguanide, 685-687, 685/-686/

glinide, 668-681, 670/-672/, 673t, 674/-680/, 676t agenţi de creştere a glucozei, 694-695, 696/ inhibitori de o-glucozidază, 662-663, 687-689/-688/687

agonişti ai hormonilor de eliberare a gonadotropinei, 697t, 698-699, 698/ antagonişti ai hormonilor de eliberare a gonadotropinei, 699-701, 699t, 700f

agenţi de modulare a sistemului incretine, 690-694, 690f, 693f-695f

insuline şi insuline modificate, 667-668, 667f, 668t-669t

sulfoniluree, 659-661, 668-681, 670f-672f, 673t, 674f-680f, 676t

tiazolidindione, 662, 681-685, 682f-685f, 684t Norbinaltorfimină, 781.782f

Norcuron. Vezi bromură de vecuroniu

Norelgestromin, 839f, 840

Noradrenalina, 474, 523-524, 524f

metilare, 102-104

ca simpatomimetic, 532-535

Noretindronă, 838f, 838t, 840

metabolismul, 83

Norethynodrel, 838f, 838t, 840 Norflex. Vezi Orphenadrine Citrat

Norfloxacin, 208, 208t, 209f, 210-211

Norgestimate, 839f, 840

Norgestrel, 838f, 838t, 840

metabolismul, 78-79

Normodyne. Vezi Labetalol

Noroxină. Vezi Norfloxacin

Norpace. Vezi Disopiramida; Fosfat de disopiramidă Norplant, 846

Norpramin. Vezi clorhidrat de desipramină 19-norprogesteron, 838t

Clorhidrat de nortriptilină, 512

metabolismul, 8

Norvasc. Vezi Amlodipină

Norvir. Vezi Ritonavir

Novantrone. Vezi clorhidrat de mitoxantronă Novatropină. Vezi Homatropine metilbromură Noviose, 231

Acid novobiocic, 231

Novobiocin de sodiu, 321-322

Novocainǎ. Vezi Procaina

Novolin 70/30. Vezi Protamină neutră Hagedorn insulina

Novolin N. Vezi Protamina neutră Hagedorn insulina Novolin R. Vezi Insulină umană, NovoLog recombinant. Vezi Insulină aspart

NovoLog Mix 70/30. Vezi Insulină aspart Novo Seven. Vezi Factor Vila, NP-27 recombinant. Vezi Tolnaftate

insulina NPH. Vezi Protamină neutră Hagedorn insulina

AINS. Vezi medicamente antiinflamatoare nesteroidiene Nubain. Vezi Nalbuphine

Medicina nucleara, 413-415

Vaccinuri cu acid nucleic, 177-178

Nucleoni, 413

Nucleofili, alchilarea, 358-359, 359f Nucleoproteine, 885

Agenţi antifungici nucleozidici, 196, 196f

Antimetaboliţi nucleozidici, 339-346

Inhibitori de ADN polimerază, 339-343 diverse, 346

inhibitori de revers transcriptază, 343-346 Nucleozomi, 885

Nuclid, 413

Nuprin. Vezi Ibuprofen

Nuromax. Vezi clorură de doxacuriu

Valoarea aportului de nutrienţi (NIV), 917 NuvaRing, 844t, 845-846 Nydrazid. Vezi Isoniazid Nystatin, 198, 260t

O

1 OCT. Vezi Transportor de cationi organici 1 Octametil pirofosforamidă (OMPA), 579-580 Sistem octanol/apă, pentru proiectarea medicamentelor asistată de computer,

18-20, 19f-20f

OctreoScan. Vezi Indiu (111In) pentetreotidă Ocufen. Vezi Flurbiprofen Ocupress. Vezi Carteolol Ofloxacin, 208, 208t, 211-212

Olanzapină, 464-465, 483t, 484, 485f Oleandolide, 313

Oleandomicină, 313

Olefine, reacţii oxidative ale 52-55 Oleoil-estronă. Vezi Estrona 2',5'-Oligoadenilat, 338, 339f Olmesartan, 613-614, 626

Olmetec. Vezi Olmesartan

Olsalazina

degradarea, 3-4 solubilitatea, 4 Omacar. Vezi Lovaza Omeprazol, 765, 766t-767t, 767-769, 768f, 769t Omnaris. Vezi Ciclesonide Omnipaque. Vezi iohexol Omnipen. Vezi Ampicilină Omniscan. Vezi Gadodiamidă

OMPA. Vezi octametil pirofosforamidă OMPA-V-metoxid, 579-580 Oncogene, 356, 356t

OncoScint. Vezi Satumomab pendetide Oncovin. Vezi sulfat de vincristină Onglyza. Vezi Saxagliptin Ontak. Vezi Denileukin diftitox Opana. Vezi Oximorfona Glucocorticoizi oftalmici, 860f Agonişti opioizi, 790-791 Antagonişti opioizi, 790-792, 791f Receptori opioizi, 778-782, 780f-782f descoperirea, liganzii 777-7777777777778 locul de legare al, 779 relaţii structură-activitate la, 778, 779f, 782 Opioide, 777-792, 779f-784f, 787f-789f, 791f benzomorfani, 786

difenilheptani, 788-789, 788f-789f 4,5-epoximorfinani, 782-785, 782f-784f agonist/antagonişti mixţi, 790-791 morfinani, 783f, 785-785-791-antagonişti 791f

Opium, 783 Oprelvekin, 142 Izomerie optică, activitate biologică şi, 30-31, 31f-32f

OptiMARK. Vezi Gadoversetamidă Optimine. Vezi Maleat de azatadină OptiPranolol. Vezi Metipranolol Optiray. Vezi opţiunea ioversol. Vezi Perflutren

Optivar. Vezi soluţie oftalmică de clorhidrat de azelastină

Administrare orală, distribuţia medicamentelor în, 3-5 Cefalosporine orale, 279, 280t-282t, 282 Contraceptive orale. Vezi Agenţi contraceptivi Orap. Vezi Pimozide

Transportor cationic organic 1 (OCT1), 686 Compuşi organoplatinică, 362-365, 365f Orhoclone-OKT3. Vezi Muromonab-CD3 Orinase. Vezi Tolbutamidă

Diagnostic Orinase. Vezi Tolbutamidă sodică Orlaam. Vezi Receptorii pentru acetilmetadol orfanină, 781-782 Citrat de orfenadrin, 591-592

Orto-Evra, 843t, 845 Orto-Prefest, 846t Orudis. Vezi Ketoprofen Oseltamivir fosfat, 336-337

metaboliţi ai, 112 Ospemifen, 833-834, 833f Osteo deformans. Vezi boala Paget a osteomalaciei osoase, 706 Osteoporoza, 705-706

HRT pentru, 846 Osteoprotegerin, 710 Otrivin. Vezi Xilometazolina Insuficienţă ovariană, tratamentul cu estrogeni, 831 Ovulaţia, reglarea hormonilor steroizi, 826-827, 826f Inhibitori de ovulaţie, 841-846, 842t-844t Oxacilină sodică, 269t, 271 Oxaliplatină, 271 Oxaliplatină, steroizida Oxamniquină, 226 Oxandrin. Vezi Oxandrolonă Oxandrolonă, 849f, 851 Oxaprozin, 801, 801f Oxazepam, 448-450 Oxcarbamazepină, 497-498, 498f Oxcarbazepină, 492 Oxicani, 803 Nitrat de oxiconazol, deminare 203 de oxiconazol V-dezalchilare oxidativă, 62-65 Reacţii oxidative, 47-78

alcooli şi aldehide, 76, 78

la atomi de carbon alifatici şi aliciclici, 59-60

la atomi de carbon alilici, 55-58

hidroxilare aromatică, 47-52, 48f, 50f

la atomi de carbon benzilici, 55

la atomi de carbon a la carbonili şi imine, 58-59 sisteme carbon-heteroatomi, 60-61 sisteme carbon-azot, 62-73

amide, 70-73

amine aromatice şi compuşi heterociclici de azot, 70

amine secundare şi primare, 65-69 amine terţiare alifatice şi aliciclice, 62-65 sisteme carbon-oxigen, 73-75 sisteme carbon-sulf, 75-76 de olefine, 52-55 alte căi, 78 de proteine recombinate, 132 stereoselectivitate,

Agenţi oxidanţi, 185

penicilină şi 265

Oxilan. Vezi ioxilan

Oxine, 221-222

Oxistat. Vezi nitrat de oxiconazol

Oxisuran, metabolismul, 76, 78, 83

Acid oxolinic, 208

Oxotremorină, 567, 567f

Oxprenolol, metabolismul, 65, 67 Oxy-5. Vezi Peroxid de benzoil hidrat Oxy-10. Vezi Oxibutinină peroxid de benzoil hidrat, 591

Oxiclorosen de sodiu, 186

Oxicodonă, 783f, 785

OxyContin. Vezi Oxicodonă

Oximetazolina, 537

Oximetolonă, 849f, 851

Oximorfonă, 783f, 785 Clorhidrat de oxifenciclimină, 590-591 Oxiprim. Vezi Oxipurinol

Oxipurinol, 809f, 811 Oxichinofenol, 221-222

Clorhidrat de oxitetraciclină, 302t, 305t, 306 Oxitocină, 895-896, 896t

Injecţie cu oxitocină, 896, 896t

Soluţie nazală de oxitocină, 896, 896t

Oxytrol. Vezi Oxibutinina

P

PABA. Vezi ^-acid aminobenzoic

Celule stimulatoare cardiace, 630

Paclitaxel, 398-399, 398f, 400t, 972, 973f

boala Paget a osului, 705

PAH. Vezi Hipertensiune arterială pulmonară

Durerea, 776-777, 777f

Managementul durerii, 776-777, 777f. Vezi şi Analgezice Paliperidonă, 486

2-PAM. Vezi metiodură de piridin-2-aldoximă

L-PAM. Vezi Melphalan

Pamaquine, 250, 250f

Pamelor. Vezi clorhidrat de nortriptilină Pamidronat disodic, 707t, 708

PAMP-uri. A se vedea modelele moleculare asociate patogenilor Panado. Vezi Acetaminofen

Panaxosides, 970-971, 970f-971f

Hormoni pancreatici, 897-903, 897f, 898t, 901t-902t Pancreatină, 888, 888t

Pancrelipaza, 888t, 889

Bromură de pancuroniu, 599, 603-604

Panmicină. Vezi Tetracicline

Panteric. Vezi Pancreatină

Pantoprazol, 765, 766t-767t, 767-768 Pantoprazol sodic, 770-771

Acid pantotenic, 942-944, 942f Panwarfin. Vezi Warfarină de sodiu

Papain, 887f, 890

Papase. Vezi Papain

Papaverine, 110, 583-584

ca relaxant al muşchilor netezi, 619

Clorhidrat de papaverină, 594-596

Paracetamol. Vezi acetaminofen paraformaldehidă, 182-183

Paraldehidă, 457

sulfat de paramomicină, 298-299

Paraoxon, 572t, 579-580

Paraplat. Vezi carboplatin

Paraplatin. Vezi carboplatin

Ganglioni parasimpatici, 596-597

Sistem nervos parasimpatic, 558 Agenţi de blocare postganglionar parasimpatic, 583-584. Vezi şi agenţi de blocare colinergică Parasimpatolitice, 558 Parasimpatomimetice, 558

Parathion, 578-580

metabolismul, 75, 77

Hormon paratiroidian (PTH), 904-905

în reglarea calciului, 708-709

Injecţie cu paratiroidă, 904

Paredrine. Vezi Hidroxiamfetamina

Administrare parenterală, distribuţie medicamente, 4/, 5-6 cefalosporine parenterale, 280t-282t, 282 cefamicine parenterale, 282t

Nuclidul părinte, 414

Paricalcitol, 709, 709/, 927t, 928/ boala Parkinson (PD), 473478 agenţi anticolinergici, 478 medicamente anticolinergice pentru, 584, 591-592 inhibitori COMT, 477 478 agonişti dopaminergici, 477,475-475-475 Inhibitori MAO-B, 474 475 mecanism de, 473^74

Parlodel. Vezi Bromocriptine mesilat Parnate. Vezi sulfat de tranilcipromină Paromomicină, 220

Paroxetina, 513

Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (PNH), 656 Parsidol. Vezi clorhidrat de etopropazină Parthenolide, 965, 965/

Cele mai mici pătrate parţiale (PLS), 36 Capturi parţiale, 492

Radiaţia cu particule, 413, 417

Îndepărtarea particulelor, pentru proteina recombinată, 131 Coeficient de partiţie, 18-20, 19/-20/

PAS. Vezi ^-Acid aminosalicilic Pathilon. Vezi Tridihexetil clorură Pathocil. Vezi Dicloxacilină sodică Modele moleculare asociate patogenului (PAMP), 176-177

Agenţi patogeni, vaccinuri, 166-167, 167/ Teoria ratei Paton, 581

Receptori de recunoaştere a modelelor, 176 Pavulon. Vezi bromură de pancuroniu Paxil. Vezi paroxetina

PBP-uri. A se vedea penicilin-binding proteins PCB. Vezi Procarbazină

PCP. Vezi pneumonie Pneumocystis carinii PCZ. Vezi Procarbazină

PD. Vezi boala Parkinson PD-178390, 350-351

Pediamicină. Vezi Pediculicide cu etilsuccinat de eritromicină, 227

Peginterferon alfa-2a, recombinant, 911 Pegylated interferon alfa-2a, 139, 139t Pemetrexed, 379, 380/, 383

Pemirolast soluţie oftalmică de potasiu, 759 Pemoline, 509

Penbritn. Vezi Ampicilină Penbutolol, 551, 552/ Penciclovir, 342-343 Penetrex. Vezi Enoxacin Acid penicilanic, 263 Penicilină(e), 260t, 261-274

alergii la, 268-269 clasificarea chimică a, 260 clasificarea, 269, 269t producţia comercială şi unitatea, 261 definiţia, 258 degradarea, 263-265, 266/ descoperirea, 258 extins, spectru extins, 267-269t, 267-268 ^-lac istoric, inhibitori cu fundal istoric, 265, 269 274 mecanism de acţiune al, 259-260, 260t rezistenţă microbiană la, 265-267 nomenclatura, 261-262 rezistent la penicilinază, 267 legarea proteinelor, 268 stereochimia, 262-263 structuri ale, 262, 262/6 sinteze

Peniciline rezistente la penicilinaza, 267 Penicilinaze, 265-266

Proteine de legare a penicilinei (PBP), 261 Penicilina G, 260-261, 267-269, 269t Penicilina G benzatină, 270 Penicilina G procainã, 269-270

Penicilina N, 278

Penicilina V, 260, 267-268, 269t, 270

Acid penicolic, 265

Pennyroyal, 972, 972/

Tetranitrat de pentaeritritol, diluat, 620t, 621-622

Pentagastrina, 903

Pentamidină, 658

Izetionat de pentamidină, 222

Pentachină, 250, 250/

Pentazocină, 45, 110, 786

metabolismul, 55, 58

Pentobarbital, 454-455, 454t

metabolismul de, 59-60

Pentostam. Vezi stibogluconat de sodiu

Pentostatin, 378, 382-383

Pentritol. Vezi tetranitrat de pentaeritritol, Pentylenetetrazole diluat, 504

Pen Vee. Vezi Penicilina V

Pepcid. Vezi Famotidină

Peptavlon. Vezi Pentagastrina

Boala ulceroasă peptică (PUD), 760

Hormonii peptidici. Vezi Hormon(i)

Ionizare procentuală, 14-16, 15/-16/

Percocet. Vezi Acetaminofen; Oxicodonă

Percodan. Vezi Oxicodonă

Perflutren, 440

Pergolide, 24, 475-476

Pergonală. Vezi Menotropine

Periactina. Vezi Ciproheptadină; Clorhidrat de ciproheptadină

Sistemul nervos periferic, 558

Peritrat. Vezi tetranitrat de pentaeritritol, Permapen diluat. Vezi Penicilina G benzatină

Permetrin, 228

permisil. Vezi clorhidrat de flufenazină

Anemia pernicioasă, 951

Perfenazină, 461t, 462-463, 480t, 481

Persantine. Vezi Dipiridamol

Pertofrane. Vezi clorhidrat de desipramină

Vaccinul pertussis, 172

Pesticide, metabolismul medicamentelor şi, 108

Pestox III. Vezi Schradan

PET. Vezi tomografia cu emisie de pozitroni

Petit mal sechestru, 492

PGH sintetaza. Vezi Ciclooxigenază

pH, penicilină şi, 265

Fagocite, 156-157, 157/

Farmacogenomică, 152

Farmacognozie, 962

Activitate farmacologică, predicţie statistică a, 17-18

Fenacemidă, conjugarea lui, 94, 96

Fenacetin, 803-804

conjugarea lui, 93

metabolismul, 8, 75

toxicitate în, 805-806, 806/

Clorhidrat de fenazopiridină, 214

metabolismul, 104-106

Fenbenzamină, 744, 746

Fenciclidină, 517

metabolismul, 60, 62

tartrat de phendimetrazină, 508

Sulfat de fenelzină, 510, 510t, 523

acetilarea, 100-101

Phenergan. Vezi clorhidrat de prometazină ^-fenetilamine, 696/, 968-969

Fenformină, 659, 685/

Fenindamină, 740 t

tartrat de fenindamină, 750-751

Feniramină, 748

Maleat de feniramină, 749

Fenmetrazina, metabolismul, 65-68

Fenobarbital, 454-455, 454t, 497, 497/

metabolismul, 48

Coeficientul fenolului, 183

Fenoli, 179

ca agenţi antiinfecţioşi, 183-185

de actualitate, 195-196

Antihistaminice fenotiazinice, 740t, 751-752, 751/

Fenotiazine, 458-465, 459/, 459t, 479-481 mecanism de acţiune al, 459-460 metabolismul, 460-461

proprietăţi farmacocinetice ale, 479, 480/ produse, 461463, 4611, 479^81, 480t analogii inelului, 463-465

relatii structura-activitate ale, 458-460, 459/, 479, 480/

Fenoxibenzamină, 546-547, 547/

Fenoximetilpenicilină, sinteza, 263, 264/ Fensuximidă, metabolismul, 86, 88

Clorhidrat de fentermină, 506t, 507-508 metabolism de, 68-70

Răşină schimbătoare de ioni fentermină, 506t, 507-508

Fentolamină, 546

Fenuronă. Vezi Fenacemidă

Acid fenilacetic, conjugarea lui, 93-94

Fenilacetonă, metabolismul, 69

Muştar cu L-fenilalanină. Vezi Melphalan

Fenilbutazonă

conjugarea lui, 90-91

metabolismul medicamentelor şi, 108

metabolismul, 48

metaboliţi ai, 111

Fenilefrină, 533, 536

Alcool feniletilic, 191

2-feniletilamine, 516

5-Fenilhidantoină, metabolismul, 86, 88 Acetat fenilmercuric, 191

Azotat fenilmercuric, 191

Fenilpiperidine, 786-788, 787/

Fenilpropanolamină, 545

Feniltrimetilamoniu, 559-560

Phenytek. Vezi Fenitoină

Fenitoină, 16, 492, 492/, 495-497, 496/ enantiomeri ai, 109 reacție de hipersensibilitate a, 497 metabolismul, 48 4-, 51, 104-105, 4-6 4-7, 496/

Fenitoină sodică, 634

Feocromocitom, 637

Fosfodiesteraze, 11, 11/

Inhibitori de fosfodiesteraza de tip 5, 644

Sistem fosfoinozitol, 562, 562/

iodură de fosfolină. Vezi iodură de echotiofat Fosfolipaza C, 562, 562/

Mustar fosforamidic, metabolismul, 72-73

Fosforotionați, 577

Fotoni, 413

Ftalazinonă, 740t

Filochinonă, 932, 932/

Fizostigmină, 572-574, 572t, 573/

Salicilat de fizostigmină, 573-574

Sulfat de fizostigmină, 574

Fitoestrogeni, 830-831, 830/

Phytonadione, 935

Picromicină, 308

Picrotoxină, 504

Picrotoxinina, 504

Pilula,. Vezi Agenţi contraceptivi

Clorhidrat de pilocarpină, 569-570

Nitrat de pilocarpină, 570

Pimozide, 483

Pindolol, 551, 552/

Pinocitoză, 5

Infecţii cu oxiuri, 224-225

Pioglitazonă, 662, 681-682, 682/-683/, 684 685, 684t, 685/

Pipanol. Vezi clorhidrat de trihexifenidil bromură de pipecuroniu, 601, 604

Piperacilină sodică, 268, 269t, 274

Piperacilină-tazobactam, 276

Piperazina, 225

Antihistaminice piperazinice, 740t, 746-748, 747/

Sulfat de piperazină estronă, 829/, 832

Antihistaminice piperidinice, 740t

Pipracil. Vezi piperacilină sodică

Pirbuterol, 541-542

Pirenzepine, 561, 567, 568/

Piroxicam, 794t, 795-796, 796/, 803

Pitocin. Vezi injecţia cu oxitocină

Pitressin. Vezi injecţia cu vasopresină

Tanat de Pitressin. Vezi tanat de vasopresină

Gonadotropine hipofizare, 695-701, 696/, 697t, 698/, 699t, 700/, 726-827, 826/, 890, 894

Hormoni hipofizari, 891-894, 892t

pKa

calculând, 12, 14t

pentru proiectarea medicamentelor asistată de calculator, 20
distributie medicamente si, 16-17, 16/-17/
exemple de, 12t, 14t
procent de ionizare, 14-16, 15/-16/
pentru sulfonamide, 230, 232
valori pentru, 976t-983t
PKQ. Vezi Protein kinaza C tip zeta
Hormonii placentari, 895
Placidyl. Vezi Etchlorvynol
Planul B, 844t, 846
Plaquenil. Vezi Hidroxiclorochina
Placi, aterosclerotice, 647
Plasmakinine, 905-906
Plasmidă, pentru clonarea vectorului, 125, 125/
Plasmodium falciparum, 242, 244
Plasmodium malariae, 243
Plasmodium ovale, 243
Plasmodium spp., 242
genomul, 244
infectie prin, 243-244
ciclul de viaţă al, 243f
tipuri de, 242-243
Plasmodium vivax, 242, 244
trombocite
activarea şi agregarea, 627-628, 656-657, 657f
inhibitori ai, 656-657, 657f

Receptorii GPIIB/IIIA ai, 628-629

Platensimicina, 326

Platinol. Vezi Cisplatin

Platinol-AQ. Vezi Cisplatin

Compuşi de platină, alchilanţi, 362-365, 365f

Plavix. Vezi Clopidogrel

Plegine. Vezi tartrat de phendimetrazină

Plenaxis. Vezi Abarelix acetat

Plendil. Vezi Felodipină

PLS. Consultaţi cele mai mici pătrate parţiale

Pneumocanadine, 206

Vaccinul pneumococic, 173

Pneumonie cu Pneumocystis carinii (PCP), 220

PNH. Vezi Hemoglobinurie paroxistică nocturnă

Podofilotoxină, 389, 390f

Polaramină. Vezi maleat de dexclorfeniramină

Suprafaţa polară, 20

Vaccinuri împotriva poliomielitei, 168-169

Amestecuri de bifenil policlorurat, metabolismul, 49

Policilină. Vezi Ampicilină

Anticorpi policlonali, 146

Antimalarice policiclice, 246t-247t, 251-253, 251f

Antibiotice poliene, 197-199

Polymox. Vezi Amoxicilină

sulfat de polimixină B, 318

Polimixine, 260t, 318-320

Antibiotice polipeptidice, 315-320

Lanţuri polipeptidice, 881, 881f

Vaccinuri virale polivalente, 170

Pondimin. Vezi clorhidrat de fenfluramină

Ponstan. Vezi acid mefenamic

Ponstel. Vezi acid mefenamic

Insulină porcină, 668, 668t

Porine, rezistenţă la penicilină şi, 266-267

Posaconazol, 205

Clonarea poziţională, 126, 126t

Agenţi inotropi pozitivi, 645-647

Emisia de pozitroni, 414

Tomografie cu emisie de pozitroni (PET), 414, 418, 418f

Contraceptive postcoitale, 844t, 846

Agonişti ai canalelor de potasiu, 644-645, 645f

Ion de potasiu, în conducerea nervoasă, 719-720

Canale de scurgere de potasiu, 719

Sorbat de potasiu, 191

Energie potenţială, pentru butan, 34, 34f

Povidonă-iod, 185-186

PPARy, tiazolidindionă care se leagă la, 681-682, 683f Practolol, 550

Pradimicin, 206-207

Clorura de pralidoximă, 577f, 580-581

Diclorhidrat de pramipexol, 476-477

Pramlintide, 689-690, 689f

PrandiMet. Vezi Metformin; Repaglinidă

Prandin. Vezi Repaglinidă

Prantal. Vezi metilsulfat de difemanil

Pravachol. Vezi Pravastatin

Pravastatin, 653

Prazepam, 446f, 447

Praziquantel, 226-227

Prazosin, 547-548

metabolismul, 75-76, 86, 88

Clorhidrat de prazosin, 641

Precef. Vezi Ceforanide

Precipitare

imunologic, 164

a proteinelor recombinante, 134

Precose. Vezi Acarbose

Prednicarbat, 857f, 862

Prednisolon, 822t, 856f, 858-859, 858t, 861 metabolismul, 86-87

Acetat de prednisolon, 822t

Prednisolon NaPO4, 822t

Prednison, 856f, 858-859, 858t, 861 conjugarea lui, 97-98

Pregabalin, 493, 498, 498f

Sarcina, acid folic şi, 949, 951

Pregnenolon, 821f

Preludin. Vezi Fenmetrazină

Premarin. Vezi Estrogeni conjugaţi

Prefaza, 846t

Prempro, 846t

Conservanţi, 190-191

Prevacid. Vezi Lansoprazol

Prevenire, 844t, 846

Prexige. Vezi Lumiracoxib

Prilocaine, 727-728, 728f

Primacor. Vezi Milrinone

Primachină, 246t-247t, 250-251, 250f

Convulsii primare generalizate, 492

Hipertensiune arterială primară, 637-638

Primaxină. Vezi Imipenem-cilastatină

Primidone, 497, 497f

Principen. Vezi Ampicilină

Prinivil. Vezi Lisinopril

Priscolina. Vezi Tolazolina

Pristinamicină 1A, 322-323

Pristinamicină 2A, 322-323

Privine. Vezi Nafazolina

ProAmatine. Vezi Midodrine

Proaritmie, 631

Pro-Banthine. Vezi Bromură de propantelină

Probenecid, 810f, 811 metabolismul, 49

Probucol, 652

Procainamidă

acetilarea, 97, 100 metabolismul, 86-87

Clorhidrat de procainamidă, 633

Procaina, 724-726, 724f metabolismul, 86-87

Procan SR. Vezi clorhidrat de procainamidă

Procarbazină, 366-367, 367f-368f, 371

Procardie. Vezi Nifedipină

Maleat de proclorperazină, 461t, 462, 480t

Procrit. Vezi Epoetină alfa

Clorhidrat de prociclidină, 591, 593

Prodroguri, 43, 823

administrare orală a, 4-5 administrare parenterală a, 5-6 solubilitate a, 4

Infecţie productivă, 330

Stereoselectivitatea produsului, 110

Proenzime. Vezi Zimogene

Profenal. Vezi Suprofen

DIU cu progestasert, 8431, 845

Progesteron, 821f, 837, 837f-838f, 838t, 839

DIU cu progesteron, 843t, 845

Antagonişti ai receptorilor de progesteron, 841, 841f

Receptorii de progesteron (PR), 825

Pastilă numai cu progestativ, 843t, 845

Progestative, 827, 837-841, 837f-839f, 838t endogene, 837 în HRT, 846-847, 846t

Proglucagon, 690

Programul. Vezi Diazoxid

Progout. Vezi alopurinol

Clorhidrat de proguanil, 246t-247t, 253f, 254-255, 254f

ProHance. Vezi Gadoteridol

Prolactina, 894

Prolamines, 883t

Proleukin. Vezi Aldesleukin

Prolixin. Vezi clorhidrat de flufenazină

Proloprim. Vezi Trimetoprim

Promazine, 461t, 462, 480t

Prometazina, 460, 740t, 751

Clorhidrat de prometazină, 751-752

Prometrium. Vezi Progesteron

Suspensie promptă de insulină zinc, 901, 901t-902t

Pronestil. Vezi Procainamidă; Clorhidrat de procainamidă

Pronetalol, 550

Prontosil. Vezi Sulfamidochrysoidine

Propacil. Vezi Propiltiouracil

Propadrina. Vezi Fenilpropanolamină

Propafenonă, 635

Bromură de propantelină, 590-591

Propecia. Vezi Finasteride

Propină. Vezi Dipivefrin

Acid propionic, 194

Propofol, 716-717, 717f

Propoxifen, 45, 788f, 789

metabolismul, 63-64

Propranolol, 45, 550-551

conjugarea lui, 90-91

metabolismul, 48, 65, 67, 80-81

Antihistaminice propilamine, 740t, 748-751, 749f Propilhexedrin, 544

Propilparaben, 190

Propiltiouracil, 664

conjugarea lui, 90-91

Proscar. Vezi Finasteride

Prostaciclină, 877

Prostaglandine(e). Vezi şi Eicosanoide

Interacţiunea acetaminofenului cu sinteza, 804-805, 805f

analogi ai, 874t-875t

ca agenţi antihipersecretori, 772-773

în coagulare, 657

în inflamaţie, 792-793, 793f

pentru uz oftalmic, 878

utilizări veterinare pentru, 878

Prostaglandina E1, 876-877

Prostaglandin E1 ciclodextrină, 877

Prostaglandin endoperoxid sintază. Vedea

Ciclooxigenaza

Prostaflină. Vezi Oxacilină sodică

Kit ProstaScint. Vezi Capromab pendetide

Cancer de prostată

antiandrogeni pentru, 851

tratamentul cu estrogeni, 831

Bromură de prostigmină. Vezi bromură de neostigmină

Metilsulfat de prostigmină. Vezi Neostigmină metilsulfat

Prostin VR Pediatric. Vezi Prostaglandin E1 ProstScint. Vezi Indiu (111 In) capromab pendetidă Protamines, 883t

Sulfat de protamina, 657

Suspensie de insulină de zinc protamina (PZI), 668, 900-901, 901t-902t

Inhibitori de protează, anti-HIV, 348-351

Proteaze, 887, 887f

Proteine, 880-885, 881f-882f, 883t-884t. Vezi de asemenea

enzime; Hormon(i)

soluţii de aminoacizi, 881

produse farmaceutice derivate din biotehnologie, 908t-909t, 909-913

sânge, 906-907

instabilitate chimică a, 132, 133f

teste de culoare, metode de separare şi metode de identificare pentru, 883-884

caracteristici conformaţionale ale, 881-882, 882f

factori care afectează structura, 882-883

impactul biotehnologiei asupra dezvoltării produselor farmaceutice ale, 907-909, 908t-909t, 910f instabilitatea fizică a, 132, 134 producţia de, 121-122, 122f proprietăţi ale, 883

hidrolizate de proteine, 880

purificarea şi clasificarea, 883, 883t recombinant

livrarea, 134 imunogenitatea, 134 farmacocinetica, 134 procesarea, 131 produse, 134-150

Legarea proteinelor

pentru distribuţia medicamentelor, 4f, 6-7

în peniciline, 268

Proteina C, 655

Hidrolizate de proteine, 880

Protein kinaza C tip zeta (PKQ), 686

Inhibitori de protein kinază, 400-406

agenţi pentru, 405-406

dezvoltarea, 403-404

factori de creştere şi receptori, 401, 401t mecanismul de acţiune al, 403 căile Ras, 401, 402f, 403 microsfere de proteină de tip A. Vezi Perflutren

Proteomică, 152

Proteozomi, 407-408, 408/ Protrombina, 654-655, 654t, 655/

Inhibitori ai pompei de protoni, 765-773, 766/, 766t-767t, 768/, 769t

interacţiuni medicamentoase ale, 769t Proto-oncogene, 356, 356t Clorură de protopam. Vezi clorură de pralidoximă Protoporfirina IX, 45 Protostat. Vezi Metronidazol Protriptilină clorhidrat, 512

metabolismul, 53-54 Protropin. Vezi Somatrem Proventil. Vezi Salbutamol Provera. Vezi Provigil acetat de medroxiprogesteron. Vezi Modafinil Provitamina A, 917, 919, 923 Provitamina D, 923-925, 925/-926/ Prozac. Vezi PR-uri Fluoxetine. Vezi Receptori de progesteron Pseudocolinesteraza, 570, 571t Pseudoefedrina, 30, 696/, 969 L-(+)-Pseudoefedrina, 544 Acid pseudomonic A. Vezi Mupirocin Pseudotropina, 584

structura de, 582 Psilocină, 516 Psilocibină, 516 Stimulante psihomotorii, 506-509, 506t

indicatii medicale pentru, 506-507 structuri de, 506, 506t

Psihoze, 457-458, 478 PTH. Vezi PUD hormon paratiroidian. Vezi boala ulcerului peptic Pulegone, 972, 972/

Pulmicort. Vezi Budesonid Hipertensiune arterială pulmonară (HAP), 638, 644 Pulmozyme. Vezi Dornase alfa Purificarea proteinei recombinate, 131 Purines, 372, 374/, 378-379, 378/-379/ Purinethol. Vezi Mercaptopurine fibre Purkinje, 630, 630/ Puromycin, 335

PVP-iod. Vezi Povidonă-iod Pyopen. Vezi carbenicilină disodic Pyrantel pamoat, 225 Pirazinamidă, 215-216 Pirazincarboxamidă (PZA), 216 Pyribenzamine Citrat. Vezi tripelenamină piridin-2-aldoximă metiodură (2-PAM), 577/, 578 Pyridium. Vezi clorhidrat de fenazopiridină Bromură de piridostigmină, 572t, 574-575 Piridoxal, 944, 945/ Piridoxamină, 944, 945/ Piridoxină, 944, 945/

Maleat de pirilamină, 740t, 745-746 Pirimetamina, 220, 246t-247t, 253-254, 253/ sulfadoxină şi, 238

Pirimidine, 372-378, 373/, 375/ Acid pirodoxic, 944-947, 945/-946/ Pironaridină, 251/, 255 Pironil. Vezi Pirobutamină fosfat Pirobutamină fosfat, 750

Deficit de piruvat kinază, malarie şi, 244 PZA. Vezi Pirazincarboxamidă PZI. Vezi suspensie de insulină de zinc Protamina

Q

QSAR. Vezi Relaţii cantitative structură-activitate Relaţii cantitative structură-activitate (QSAR), 17-18, 18/-19/, 18t

metode de clasificare, 23-24 screening de mare randament şi, 38, 38/ parametrii fizico-chimici şi, 21-22, 21t succesul, 24

relatii tridimensionale cantitative structura-activitate si, 36-37, 36/

Mecanica cuantică, 32-33 Quarzan. Vezi Bromură de Clidiniu Quasense, 844 Quazepam, 446/, 448 Questran. Vezi răşină de colestiramină Quetiapină, 464-465, 483t, 484-486, 485/ Clorhidrat de Quinacrină, 251/, 252 Quinaglute. Vezi gluconat de chinidină Clorhidrat de quinapril, 611, 611/, 612t

Quineprox. Vezi hidroxiclorochina chinidină, 246t-247t, 247-248, 248/ metabolismul, 55, 58

Gluconat de chinidină, 632-633 Poligalacturonat de chinidină, 633

Sulfat de chinidină, 632

Chinina, 242, 246t-247t, 247-248, 248/ Chinolone, 206-213

proprietăţi ale, 206-209, 208t, 209/ tipuri de, 209-213

Chinofenol, 221-222 Chinosol. Vezi Oxine Quinupristin/dalfopristin, 322-323 QVAR. Vezi dipropionat de beclometazonă

QX-314, 722, 729

R

Rabeprazol, 765, 766t-767t, 767-768 Rabeprazol sodic, 771

Racemizarea proteinelor recombinante, 132

Radanil. Vezi Radiaţia Benznidazol

efectele biologice ale, 416-417 descrierea, 414-415 electromagnetice, 413 ionizante, 413 particule, 413

Doza absorbită de radiaţii, 416

Dozimetria radiaţiilor, 417 Legea dezintegrarii radioactive, 414 Trasoare radioactive, 413, 417

Radioactivitate, 413-415

calcule de dezintegrare pentru, 414-415 Contrast radiografic, 430 Radiografie

substanţe de contrast pentru, 430-436 descrierea, 430-431, 431/ digital, 430

Radioimunotest, 417 Radionuclid

fiica, 414

calcule de dezintegrare pentru, 414-415 părinte, 414

producţie de, 415-416, 416/ Radiofarmaceutice, 413-440

fluor, 418-419

galiu, 419 indiu, 419-421 iod, 421-422 tehneţiu, 422-429 taliu, 429-430 xenon, 430

Radiotrasori. Vezi trasori radioactivi

Unde radio, 413

Raloxifen, 10, 10/, 832-834, 833/

Ramelteon, 452

Ramipril, 611-612, 611/, 612t

Ranexa. Vezi Ranolazină Ranitidină, 762t, 764, 767t RANKL. Vezi Activatorul receptor al ligandului factorului nuclear-^B

Ranolazină, 627

mesilat de rasagilină, 475

Rasilez. Vezi Aliskiren

Căile Ras, 401, 402/, 403

Raudixin. Vezi Rauwolfia serpentina, Rau-Sed pudra. Vezi Reserpine

Rauserpal. Vezi Rauwolfia serpentina, Rauval pudrat. Vezi Rauwolfia serpentina, pudră Rauwolfia serpentina, pudră, tehnologie 639 rDNA. Vezi Tehnologia ADN recombinant Specii reactive de oxigen (ROS), 386

Rebif. Vezi Interferon beta-1a Reboxetine, 514

Activator receptor al ligandului factor nuclear-kB

(RANKL), 706, 710 Receptori. Vezi Receptorii de medicamente

Receptori, 780-781, 781/ w-Receptori, 781.782/ ^-Receptori, 779-780, 779/, 783 ADN recombinant, 121-126, 123/-125/, 123t-125/, 123t-124t-124t, strategii de clonare, strategii 124t15 126t

ADN ligaze, 124

Manipularea ADN-ului, 127-128, 128/

Prezentare generală ADN, 121-123, 122/

expresia ADN-ului clonat, 127

terapia genică, 153

genomica, 150-152, 151/

noi ţinte biologice, 128-129, 129t strategii noi de screening pentru medicamente, 129-131, 129/-130/

farmaceutice din, 131-134, 133/

prelucrarea, 131

produse, 134-150

producţie de anticorpi, 146-147, 147/ citokine, 136-138, 136t, 137/ enzime, 142-145

hormoni, 134-136

truse de testare la domiciliu, 150 interferoni, 138-141, 138/, 139t-140t interleukine, 141-142

anticorpi monoclonali, 147-149

truse de testare cu radionuclizi cu anticorpi monoclonali, 149-150

anticorp monoclonal radionuclid terapeutic, 149-150

factor de necroză tumorală, 142

vaccinuri, 145-146, 146t

endonucleaze de restricţie, 124, 124/, tehnologie 124t pentru, 123, 123/, 123t

vector, 124-126, 125/

Tehnologia ADN recombinant (rDNA).

pentru dezvoltarea proteinelor şi peptidelor farmaceutice, 907-909, 910/

produse farmaceutice derivate din, 908t-909t, 909-913

Recombivax, 145

Inhibitori de 5a-reductază, 852, 852/-853/

Reacţii reductive, 78-86

aldehidă şi cetonă carbonili, 80-83

compuşi nitro şi azo, 83-84

Refludan. Vezi Lepirudin

Regitine. Vezi Fentolamină

Regranex Gel. Vezi Becaplermin

Insulină umană obişnuită, recombinantă, 667-668, 667/, 668t-669t, 900, 901t-902t

Relafen. Vezi Nabumetone

Specificitate relativă, 885

Relaxare, a muşchilor, 618-619, 619/

Eliberarea virusului, 333, 336

Relistor. Vezi metilnaltrexonă

Relpax. Vezi Eletriptan

Remeron. Vezi Mirtazapină

Remicade. Vezi Infliximab

Remifentanil, 787/, 788

Reminyl. Vezi Galantamina

Remoxipridă, 468

Insuficienţă renală, metaboliţi ai medicamentelor şi, 111

Hipertensiune renală, 637

Medicamente pentru sistemul renal, 607-615

Promedicamente inhibitori ai ECA, 610-612, 611/, antagonişti aldosteronului 612t, 615, 864 antagonişti ai angiotensinei, 612-614 inhibitori ai sistemului renină-angiotensină, 609-610, 610/

inhibitori de renina, 614-615

Toxicitatea renală, a acetaminofenului şi a fenacetinei, 805-806, 806/

Renin, 607

Sistem renină-angiotensină, 607-609, 608/-609/

Inhibitori ai sistemului renină-angiotensină, 609-610, 610/ Inhibitori renină, 614-615

ReoPro. Vezi Abciximab

Repaglinidă, 661, 672, 674, 674/-675/, 676t, 679, 679/, 681

Repliconuri, 124

Prelungitoare de repolarizare, 631, 631t, 636-637 Repository injectare corticotropină, 891, 892t Requip. Vezi Ropinirol clorhidrat

Rescriptor. Vezi Delavirdină

Rescula. Vezi Unoprostone

Reserpine, 530, 639-640, 639/

Reservoid. Vezi Reserpine

Resorcinol, 185, 195, 533

Restoril. Vezi Temazepam

Endonucleaze de restricţie, 124, 124/, 124t, 909 Retavază. Vezi Reteplase

Reteplase, 143, 143t

Retină. Vezi Tretinoin

Analogi de retinoat, 919, 923, 924/, 924t

Retinoizi. Vezi Vitamina A

Acid salicilic, 195

conjugarea lui, 90-91, 94

Derivaţi ai acidului salicilic, 796-798, 797/

Acid saliciluric, 797/

Salmeterol, 541-542

Salsalate, 797/, 798

Salvarsan, 179

Salvinorin A, 781, 782/

Sanctura. Vezi Clorura de Trospium

Sandostatin. Vezi Somatostatina

Sandril. Vezi Reserpine

Nodul SA, 630

Saquinavir, 349

Saralasin, 612

Sarcoptes scabiei, 227

Sargramostin, 138, 908t, 912

Sarin, 572t, 577

SARM-uri. Vezi Modulatori selectivi ai receptorilor de androgeni

SASA. Consultaţi Suprafeţele accesibile cu solvenţi

Satraplatin, 363, 365/

Satumomab pendetide, 149-150

Saw Palmetto, 852

Saxagliptin, 692-693, 694/

Scabene. Vezi Lindane

Scabicide, 227

SCH 59884, 205

Schizonţi, 243, 243/

Schizofrenie, 457-458, 478

Schradan, 579-580

Cameră de scintilaţie, 417-418, 417/

Scopine, structura lui, 582

Scopolamină, 584-587

structura de, 582

Bromhidrat de scopolamină, 587

sCT. Vezi Calcitonina, somon

Scorbut, 954-955

Sezon, 844

Secobarbital, 454-455, 454t

metabolismul, 54, 56, 59-60

Mesageri secundi, 562

Secosteroizi, 923

Secretin, 903

Sectral. Vezi Acebutolol

Sedative. Vezi Anxiolitice, sedative şi hipnotice

Convulsii

clasificare a, 491-492

descrierea, 491

Antagonişti selectivi a-adrenergici, 641

Modulatori selectivi ai receptorilor de androgeni (SARM),

853, 853/

Modificatori selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM), 705, 832-835, 833/

Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen (SERM), 10, 10/

Inhibitori selectivi ai recaptării norepinefrinei (SNERI),

514

Modulatori selectivi ai receptorilor de progesteron (SPRM), 841, 841/

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), 513-514

formarea oaselor şi, 710

antagonişti 5-HT2A şi, 514-515

Toxicitate selectivă, 179

Filtru de selectivitate, al canalelor de sodiu dependente de liganzi, 720

Selegiline, 25, 475, 523

Semilente insulina, 668, 901, 901t-902t

Semprex. Vezi Acrivastine

Sensipar. Vezi Cinacalcet

Serax. Vezi Oxazepam

Serentil. Vezi besilat de mesoridazină

Serevent. Vezi Salmeterol

SERM-urile. Vezi Modificatori selectivi ai receptorilor de estrogen;

Modulatori selectivi ai receptorilor de estrogeni

Seromicină. Vezi Cycloserine

Seroquel. Vezi Quetiapină

Serotonina, 451-452

reglarea formării osoase prin, 710 metilare, 102

Receptorii serotoninei 5-HT1B/1D, legarea triptanului la, 811-814

Inhibitor de transport al serotoninei (SERTI), 511

Serpasil. Vezi Reserpine

Serpins, 655

SERTI. Vezi Inhibitor de transport al serotoninei

Sertralină, 513

Ser, 906

Sindroame de boală a serului, 253

Serzone. Vezi Nefazodona

Sevofluran, 712/, 712t, 715-716, 716/ Hormoni sexuali, 827-841, 828/-831/, 833/, 835/, 837/-839/, 838t, 841/

estrogeni, 827-837, 828/-831/, 833/, 835/ antagonişti ai receptorilor de progesteron şi SPRM, 841, 841/

progestative, 827, 837-841, 837/-839/, 838t Sibutramină, 508

Secera, malarie şi, 244

Sildenafil, 11, 11/

ca relaxant al muşchilor netezi, 619

Citrat de sildenafil, 644

Silvadene. Vezi sulfadiazina de argint

Sulfadiazina de argint, 238

Silymarin, 971, 971/

metaboliţi Simon, 929

Proteine simple, 881, 883t

Simulectează. Vezi Basiliximab

Simvastatin, 652-653

Sinequan. Vezi clorhidrat de doxepină

Tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT), 418, 418/

SIOM. Vezi 7-Spiroidaniloximorfonă Sisomicin sulfat, 300-301

Sitagliptin, 692, 693/-695/

Sitagliptin phosphate, 693-694, 695/ Sitaxsentan sodium, 638-639 ^-Sitosterol, 651-652

Skelid. Vezi Tiludronat disodic

Infecţii ale pielii, fungice, 192-193, 192t-193t

agenţi topici pentru, 194-196

Vaccin împotriva variolei, 168

Fumatul, metabolismul medicamentelor şi, 107-108 Relaxarea muşchilor netezi, 618-619, 619/ SNC-80, 780, 781/

SNERI. Vezi Inhibitori selectivi ai recaptării norepinefrinei

4-aminosalicilat de sodiu, 217

Gluconat de antimoniu de sodiu, 224

Benzoat de sodiu, 191

Caprilat de sodiu, 194

Blocante ale canalelor de sodiu, 627

Canalele de sodiu

legarea anesteziculuí local la, 720, 721/-722/, 722-723, 724/

în conducerea nervoasă, 720, 721/-722/

Iodură de sodiu (123I), 422

Iodură de sodiu (131I), 422

Ion de sodiu, în conducerea nervoasă, 719-720

Nitrit de sodiu, 620t

Nitroprusiatul de sodiu, 643

PAS de sodiu, 217

Pertechnetat de sodiu (99mTc), 423

propionat de sodiu, 191

Salicilat de sodiu, 798

Stibogluconat de sodiu, 224

Sulamidă de sodiu. Vezi Sulfacetamidă de sodiu

Tiosalicilat de sodiu, 798

Solanacee alcaloizi şi analogi, 584-588 Solganal. Vezi Compuşi de aur

succinat de solifenacin, 591

Soliris. Vezi Eculizumab

Solubilitate

administrare orală, 4-5

administrare parenterală, 5-6

legarea de proteine şi, 6-7

Suprafeţe accesibile prin solvenţi (SASA), 35 Soma. Vezi Carisoprodol

Nervi somatici, 558

Somatoliberină. Vezi factorul de eliberare a creşterii Somatostatin, 890, 894-895

Somatotropina. Vezi Hormonul de creştere

Somatrem, 894

Somatropină, origine ADNr, 894

Depozitul Somatuline. Vezi acetat de lanreotidă

Sombulex. Vezi Hexobarbital

Sonată. Vezi Zaleplon

Sontoquine, 248

Toxilat de sorafenib, 403, 404/, 405-406

Acid sorbic, 191

Sorbitrate. Vezi dinitrat de izosorbid, sotalol diluat, 551, 552/, 637

boala somnului din America de Sud, 221 Sparfloxacin, 208, 212-213

Sparine. Vezi Promazine

Agenţi spasmoforici, 588

SPD-421, 495, 495/

Specificitatea, a enzimelor, 885-886

SPECT. Vezi tomografie computerizată cu emisie de foton unic

Spectazol. Vezi nitrat de Econazol

Spectinomicina clorhidrat, 295, 301

Spectrobid. Vezi clorhidrat de bacampicilină Spermatogeneza, reglarea hormonilor steroizi a,

826, 826/

SPIO. Vezi coloizi de oxid de fier superparamagnetici

Spiradoline, 781.782/

Spirite, 182

Spiriva. Vezi Bromură de tiotropiu

7-Spiroidaniloximorfonă (SIOM), 780, 781/ Spironolactonă, 615, 864, 864/

Sporanox. Vezi Itraconazol

SPRM-uri. Vezi Modulatori selectivi ai receptorilor de progesteron

Sprycel. Vezi Dasatinib

Squalen epoxidază, 199-200, 200/

ISRS. Vezi Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei

sunătoare, 963, 965-967, 966/

Stadol NS. Vezi butorfanol

Stalevo. Vezi Entacapone

Stanozolol, 849/

Starlix. Vezi Nateglinidă

Stavudine, 345

Stelazina. Vezi clorhidrat de trifluoperazină

STEPA. Vezi Thiotepa

Stereochimia, a metabolismului medicamentelor, 108-111

Factori sterici, 26-29, 27/-28/

Sterilanţi

clasificare a, 180, 181t

evaluarea eficacităţii, 180-181 utilizarea necorespunzătoare a, 181

coeficientul de fenol de 183

Sulfat de capreomicină steril, 219-220

Suspensie sterilă de hidroxid de zinc de corticotropină,

891, 892t

Sterilizarea proteinei recombinante, 131

Estrogeni steroizi, 828-829, 829/

Hormon(i) steroizi, 819-865

hormoni cortexului suprarenal, 853-864, 854/-857/, 858t, 860/, 864/

androgeni, 847-853, 848/-849/, 848t, 851/-853/ biosinteza, 819, 821/, 822

proprietăţi chimice şi fizice ale agenţilor contraceptivi chimici 822, 822t, 841-847, 842t-844t, 846t

hormon de eliberare a gonadotropinei şi gonadotropine, 695-701,696/, 6971, 698/, 699t, 700/, 826-827, 826/, 890, 894

modificări ale proprietăţilor farmacocinetice ale, 822-823, 823/

neurosteroizi, 864, 864/

nomenclatura, stereochimia şi numerotarea, 819, 820/-821/

hormoni sexuali, 827-841, 828/-831/, 833/, 835/, 837/-839/, 838t, 841/

solubilităţi de, 822t

Complexe hormoni steroizi-receptor, 824/, 825-826

Receptori pentru hormoni steroizi, 823-826, 824/ Sindrom Stevens-Johnson, 253

STI-571. Vezi mesilat de imatinib

Stilben, metabolismul, 54, 56

Stimulează. Vezi acetat de desmopresină

Stoxil. Vezi Idoxuridină

Streptaza. Vezi Streptokinaza

Streptokinaza, 889

Streptomicină

activitatea antituberculară a, 215 descoperirea, 294

Sulfat de streptomicina, 297

Streptozocin, 365, 366/, 371

Streptozotocina. Vezi Streptozocin

Stiren, metabolismul, 54

STZ. Vezi Streptozocin

SU11248. Vezi Sunitinib malat

Micoze subcutanate, 193, 193t

Acidul hidroxamic suberoilanilid. Vezi Vorinostat

Sublimeaza. Vezi fentanil

Suboxone. Vezi Buprenorfina

Substanţa P, 906, 967

Subutex. Vezi Buprenorfina

Succinilcolina, 559

Clorura de succinilcolină, 605

Sucostrin. Vezi Sucralfat de clorură de succinilcolină, 772

Sudafed. Vezi L-(+)-Pseudoefedrina Sufenta. Vezi Sufentanil

Sufentanil, 787/, 788 Sular. Vezi Nisoldipină Sulbactam, 275-276 Sulbactam-ampicilină, 276 Azotat de sulconazol, 202-203 Sulfacetamidă, 236-237 Sulfacetamidă sodică, 238 Sulfaclorpiridazină, 237 Sulfadiazină, 237 Sulfadiazină, 237 Sulfadiazină 237 Sulfadoxină, 246t-247t, 253-254, 253/ pirimetamina şi, 238

Sulfametazină, 236 acetilarea lui, 97, 100

Sulfametizol, 236

Sulfametoxazol, 220, 235, 237, 239 acetilarea, 97, 100

Sulfamidocrisoidină, 228-229 metabolismul, 84-85

Sulfanilamidă, 672/ acetilarea, 97, 100 activitate antituberculară a, 215 valori pKa ale, 234, 2351

Sulfapiridină, 237, 807/ acetilarea, 97, 100

Sulfasalazina, 239, 807/, 808 metabolismul, 84-85

Conjugarea cu sulfat, 91-93, 92/ Sulfazecin, 293-294 Sulfinpirazonă, 810/, 811 conjugarea lui, 90-91

Sulfisoxazol, 236 acetilarea, 97, 100 conjugare a, 90-91 Sulfisoxazol acetil, 236 Sulfisoxazol diolamină, 236, 238 Sulfolan, 362, 364/

Sulfonamide, 228-239 substituite cu anilină, 230 clasificarea, 229 cristalurie şi pKa, 234, 235t descoperirea şi dezvoltarea, 228-229 distribuţia, 234-235 inhibitori ai folat reductazei şi, 235 pentru tulburările intestinale, mecanismul de ionizare, 229238 230-232, 231/-233/ metabolismul, 234-235 rezistenţă microbiană la, 235 mixt, 237-238 nomenclatura de, 230,

231/ neabsorbabil, 238 nonanilină, 230 valori pKa pentru, 230, 230, forme de proteine binding, 232 234-235 efecte secundare ale, 235 spectru de acţiune al, 232 relaţii structură-activitate, 235-236, 236t terapie cu, 229, 229t topic, 238 toxicitatea, 234-235

Sulfonaţi, 362

Sulfone, 239-240 Receptor de sulfoniluree (SUR), 668-669, 670/ Sulfoniluree, 659-661, 668-681, 670/-672/, 673t, 674/-680/, 676t

caracter de partiţie acido-bazică şi lipidă a, 672, 673t

biotransformarea, 6731, 676-677, 677/-678/ prima generaţie, 670, 671/ a doua generaţie, 670, 671/ relaţii structură-activitate a, 670, 672, 673t, 674, 674/

Sulindac, 794t, 799, 799/ metabolismul, 7-8, 85-86

Sulpride, 468

Sumatriptan, 812-814, 812t, 813/ Sunitinib malat, 404/, 406 Coloizi de oxid de fier superparamagnetic (SPIO), pentru RMN, 437

Supprelin LA. Vezi Histrelin acetat

Suprax. Vezi Cefixime

Suprofen, 801, 801/

SUR. Vezi receptorul sulfonilureei

Suramină de sodiu, 221, 224

Surgifoam. Vezi Burete cu gelatina, Surmontil absorbabil. Vezi maleat de trimipramină

Susceptibilitate, agent de contrast, 436-437 Sustiva. Vezi Efavirenz

Sutent. Vezi Sunitinib malat

Sutilains, 888t, 889

Symlin. Vezi Pramlintide

Symmetrel. Vezi amantadină

Ganglionii simpatici, 596-597, 597/ Sistemul nervos simpatic, 558

Simpatolitice, 519, 558 Agenţi simpatomimetici, 506-509, 506t, 519, 531-545 cu acţiune directă, 531-543

agonişti ai receptorilor a-adrenergici, 534-540 ^-agonişti ai receptorilor adrenergici, 540-543 duali a- şi ^-agonişti/antagonişti, 540 catecolamine endogene, 534-535 relaţii structura-activitate ale, 531-534, 532/532/

cu acţiune indirectă, 543-544

indicatii medicale pentru, 506-507

cu mecanisme mixte de acţiune, 544-545 structuri de, 506, 506t

Simpatomimetice, 558

Syn2869, 205-206

Synarel. Vezi Nafarelin acetat

Syncria. Vezi Albiglutida

Sinercid. Vezi Quinupristin/dalfopristin

Sintetrină. Vezi Rolitetraciclină

Synthalin, 658-659

Antibiotice sintetice, 206-220

Estrogeni sintetici conjugaţi, 832

Penicilina sintetică, sinteza, 263, 264/, 267 Synthroid. Vezi Levotiroxină sodică

Syntocinon. Vezi injecţie cu oxitocină; Soluţie nazală de oxitocină

T

Tabloid. Vezi tioguanina

Tacaryl. Vezi Metdilazină

Clorhidrat de tacaril. Vezi clorhidrat de metidilazină Tahifilaxia, 600

Tacrine, 573

Clorhidrat de tacrină, 576

Tadalafil, 11, 11/, 644

Parametrul steric al lui Taft, 20

Tagamet. Vezi Cimetidină

TAK-779, 351

Taka-Diastase. Vezi Diastase

Talwin NX. Vezi Pentazocină

Tambocor. Vezi acetat de flecainidă

Tamoxifen, 10, 10/, 832-833, 833/

metabolismul, 63-64

Citrat de tamoxifen, 834

Tamsulosin, 548

TAN-67, 781, 781/

Tanapraget, 838-839, 839/

TAO. Vezi triacetiloleandomicină

Tapazol. Vezi Metimazol

Infecţii cu tenii, 224-225

Tarabine. Vezi Citarabină

Tarceva. Vezi clorhidrat de Erlotinib

Targocid. Vezi Teicoplanin

Targretin. Vezi Bexaroten

Tartrazina, metabolismul, 84-85

Tasmar. Vezi Tolcapone Taspoglutide, 690/, 691-692

Tavist. Vezi fumarat de Clemastine

TAXA. Vezi Paclitaxel

Taxani, 398-400, 398/-399/, 400t

Taxol. Vezi Paclitaxel

Taxotere. Vezi Docetaxel

Tazidime. Vezi Ceftazidimă sodică

Tazobactam, 276

Tazobactam-piperacilină, 276

TCA-uri. Vezi Antidepresive triciclice

celule T, 157/, 159

TechneScan MAG3. Vezi tehneţiu (99mTc) mertiatidă Tehneţiu (99mTc) bicisat, 423

Tehneţiu (99mTc) dizofenină, 423-424

Tehneţiu (99mTc) exametazimă, 424-425 Tehneţiu (99mTc) albumină macroagregată, 425

Tehneţiu (99mTc) mebrofenină, 425

Medronat de tehneţiu (99mTc), 425-426

Mertiatidă de tehneţiu (99mTc), 426

Tehneţiu (99mTc) injecţie de oxidronat, 426

pentetat de tehneţiu (99mTc), 426 427

Tehneţiu (99mTc) pirofosfat, 427

Produse radiofarmaceutice de tehneţiu, 415-416, 416/, 422-429

Globule roşii din tehneţiu (99mTc), 427

Tehneţiu (99mTc) sestamibi, 427 428

Tehneţiu (99mTc) injecţie succimer, 428

Tehneţiu (99mTc) coloid de sulf, 428 429

tetrofosmină de tehneţiu (99mTc), 429

Tegafur, 375, 375/

Tegopen. Vezi Cloxacilină sodică

Tegretol. Vezi carbamazepină

Teicomicină A2. Vezi Teicoplanin

Teicoplanin, 316-317

Tektuma. Vezi Aliskiren

Telitromicină, 325-326

Telmisartan, 613

Temaril. Vezi tartrat de trimeprazină

Temazepam, 449^50

Temovate. Vezi propionat de clobetasol

Temozolomidă, 366-367, 367/-368/

Tempra. Vezi Acetaminofen

Temsirolimus, 406-407, 407/

Tenecteplază, 143

Tenex. Vezi Guanfacine; Clorhidrat de guanfacină

Teniposid, 390/, 391

Tenofovir disoproxil, 345

Tenormin. Vezi Atenolol

Tensilon. Vezi clorură de edrofoniu

Tenuate. Vezi clorhidrat de dietilpropion

Tepanil. Vezi clorhidrat de dietilpropion

TEPP. Vezi tetraetilpirofosfat

Terazol. Vezi Terconazol

Terazosin, 547-548

Clorhidrat de terazosin, 641

Clorhidrat de terbinafină, 200

Terbutalină, 541

conjugarea lui, 91-92

metabolismul, 63-64, 66

metilare, 102-103

Terconazol, 204

Terfenadină, 753-754, 754/

Teriflunomidă, 807/

Injecţie cu teriparatidă (hPTH), 709, 904

Terramicină. Vezi clorhidrat de oxitetraciclină

Teslac. Vezi Testolactonă

Teslascan. Vezi Mangafodipir trisodic

TESPA. Vezi Thiotepa

Testolactonă, 835/, 836-837, 848/

Testosteron, 820/-821/, 822t, 823/, 847-848, 849/, 850

Ciclopentilpropionat de testosteron, 823/

Cipionat de testosteron, 849/, 850

Enantat de testosteron, 849/, 850

Propionat de testosteron, 822t, 850

Undecanoat de testosteron, 850

Testat. Vezi 17a-Metiltestosteron

Tetracaină, 726

2,3,7,8-Tetraclorodibenzo-p-dioxină, metabolismul, 49

Tetracicline, 260t, 301-308, 302t, 305t

chelaţi de, 303

clasificare chimică a, 260 chimie a, 301

mecanism de acţiune al, 303 rezistenţa microbiană la, 303, 308 proprietăţi farmacocinetice ale, 304, 305t spectrul de activitate al, 259, 303 relaţii structură-activitate ale, 304-305 structuri ale, 301-303, 302t tipuri de, 302t

Săruri de tetraetilamoniu, 598

Tetraetilpirofosfat (TEPP), 572t, 578

A1-tetrahidrocannabinol, 517

funcţionalizarea, 44 metabolismul, 55, 55/, 57, 78-79

A9-tetrahidrocannabinol. Vezi A1-

Tetrahidrocannabinol

Tetrahidrofolat (THF), 374/

Tetrahidrogestrinonă (THG), 849/, 850

Tetrahidrotiofen, 364/

Tetrahidrozolină, 537

Tetrametilamoniu, 559-560

Tetrazol, 352

Tetrex. Vezi Tetracicline

TG. Vezi Thioguanine THA. Vezi clorhidrat de Tacrine Talasemia, malaria şi, 244 Thallium radiopharmaceuticals, 429-430 Thallous (201Tl) clorură, 429-430 A1-THC. Vezi A1-Tetrahidrocannabinol A9-THC. Vezi A1-Tetrahidrocannabinol Thelin. Vezi Sitaxsentan sodiu Teobromină, 505-506, 505t Teofilină, 505-506, 505t

ca relaxant al muşchilor netezi, 619

THF. Vezi Tetrahidrofolat

THG. Vezi Tetrahidrogestrinonă Thiabendazol, 225 Tiamină, 935-938, 936/-937/ Tiamină difosfat, 935-938, 936/, 937t Tiamină clorhidrat, 935-938, 936/-937/Thiamină-anemia-reactivă (megaTRAMA)

938

Tiamilalul, metabolismul, 59-60 Tiazol, 683/ Tiazolidină, 683/

Tiazolidindionă, 662, 681-685, 682/-685/, 684t 2,4-Tiazolidindionă, 683/

Thienamicin, 276 Thimerosal, 190 Tioguanină, 378, 378/, 382 6-Tioguanin. Vezi Thioguanine Thionitrates, 620t Thiopental, metabolism of, 75, 77 Thioperamid, 773, 774/ Thiophos. Vezi Parathion Thioplex. Vezi Thiotepa Tioridazină clorhidrat, 461t, 462-463, 468, 480t, 481

metabolismul a 75-77 metaboliţi ai 111 Tiotepa, 361-362, 364/, 369 Tiotixen, 463, 480t, 481,481/ 2-Tiouracil, 663-664 Tiouree, 663-66414079-6641

proprietăţile farmacocinetice ale, 479, 480/ relaţiile structură-activitate ale, 479, 480/ clorhidrat de tonzilamină, 746 torazină. Vezi Clorpromazină clorhidrat Relaţii tridimensionale cantitative structură-activitate, 36-37, 36/ Treohidrobupropion, 515 Trombina, 654-655, 655/, 906 Tromboplastina, 654t, 655, 655/ Thromboxan Thromboxan A736mil, Throm6dylate/Throm6dylate/ sintază (TS), 372-373, 376/-377/ Timol, 184 Tirocalcitonină. Vezi calcitonina tirogen. Vezi Tirotropină alfa, Tiroglobulină recombinată, 906 Hormoni tiroidieni, 663 Hormon de stimulare a tiroidei (TSH), 894 Tiroliberină. Vezi Thyropar, hormon de eliberare a tirotropinei. Vezi hormonul de stimulare a tiroidei

Tirotropină, 894 Tirotropină alfa, recombinată, 136 Hormon de eliberare a tirotropinei (TRH), 890 Tiroxina, 663

pentru hiperlipidemie, 650 Tiagabine, 493, 500, 501/ Ticar. Vezi Ticarcilin disodic Ticarcilină-clavulanat, 275 Ticarcilină disodic, 268, 269t, 273 Ticlid. Vezi Ticlopidin Ticlopidine, 628 Tifosyl. Vezi Thiotepa Tigecycline, 308, 324 Tigemonam, 294 Tikosyn. Vezi Dofetilide Tilade. Vezi Nedocromil sodiu Tiludronat disodic, 707t, 708 Timolol, 551, 552/ Timoptic. Vezi Timolol Tinactin. Vezi Tincturi de tolnaftat, 182 Tioconazol, 203 Bromură de tiotropiu, 588

Tipranavir, 350-351

Tirofiban, 629

Depozite de țesuturi, distribuție de medicamente și, 4/, 7

Activator tisular de plasminogen, recombinant, 143

Tromboplastină tisulară, 654t, 655, 655/

Tropismul tisular, 334

Tizanidine, 538

TMTX. Vezi Trimetrexat

Sistemul TNM, 355

sulfat de tobramicină, 300

TOC-039, 293

Tocainidă, metabolismul, 7

Clorhidrat de tocainidă, 635 a-tocoferol, 927-929, 929/

activitate antioxidantă a, 929-930, 930/

^-Tocoferol, 927-929, 929/

5-tocoferol, 927-929, 929/ y-tocoferol, 927-929, 929/

activitatea antioxidantă a, 929-930, 930/ Tocotrienols, 927-929, 929/ Tofranil. Vezi clorhidrat de imipramină Tolazamidă, 660, 671/, 673t, 677/, 680 Tolazoline, 546 Tolbutamidă, 659, 671/-672/, 673t, 674/, 677/, 680

metabolismul, 55-56

Tolbutamidă de sodiu, 659

Tolcapone, 477-478, 524

Tolectină. Vezi Tolmetin Tolinase. Vezi Tolazamidă

Tolmetin, 799-800, 799/

metabolismul, 55, 57

Tolnaftate, 200

Tolterodină, 594

Tonocard. Vezi clorhidrat de tocainidă

Topamax. Vezi Topiramat Topiramat, 492, 499/, 500 Topo. Vezi Topotecan clorhidrat

Toposar. Vezi Etoposid

Topotecan clorhidrat, 392/, 393-394

TOPV. Vezi vaccinul antipolio oral trivalent Toradol. Vezi Ketorolac

Toremifen, 832, 833/

Citrat de toremifen, 834

Torisel. Vezi Temsirolimus

Tornare. Vezi Bitolterol

Unghi de torsiune, de acetilcolină, 564-565, 565/ acetat de toserelină, 697t

Necroliza epidermică toxică, 253

Toxoizi, 165, 166-168, 173-174

Toxoplasma gondii, 220 Toxoplasmoza, 220 Tracleer. Vezi Bosentan

Tracrium. Vezi Atracurium besylate

Set de antrenament, 23

Tramadol, 789-790

Trandate. Vezi Labetalol

Trandolapril, 612

Calmante. Vezi Transcrierea antipsihotice, a virusului, 333, 335 Contraceptive transdermice, 843t, 845 Transgenice, 153

Traducere, a virusului, 333, 335

Tranxene. Vezi Clorazepat dipotasic Tranilcipromină sulfat, 510, 510t, 523 Trastuzumab, 149

Travase. Vezi Sutilains

Travatan. Vezi Travoprost

Travoprost, 878

Trazodone, 514-515

Trecator SC. Vezi Etionamidă

Depozitul Trelstar. Vezi Triptorelin pamoat

Trelstar LA. Vezi Triptorelin pamoat Trematode, 224-225

Tremin. Vezi clorhidrat de trihexifenidil Tretinoin, 407/, 409

TRH. Vezi Triacetina, hormonul eliberator de tirotropină, 195

Triacetiloleandomicină (TAO), 313 Triamcinolonă, 823/, 858t, 862-863 Triamcinolon acetonid, 823/, 858t, 860/, 863 Triazolam, 449-450

Triazolobenzodiazepine, 449-451 Tricloroetanol, conjugare cu, 89-91 1,1,1-Triclorpropenă, metabolismul, 51 Trichomoniaza, 220

Tricor. Vezi Fenofibrat

Tricosal. Vezi salicilat de colină

Antidepresive triciclice (TCA), 510-513

Tridesiol. Vezi Desonide

Clorura de tridhexetil, 592-593

Tri-Est. Vezi Estriol

Trietilentiofosforamidă. Vezi Thiotepa Trifluoperazină clorhidrat, 4801, 481,483t Triflupromazină clorhidrat, 461t, 462 Trifluridină, 340

Trigliceride, 647-648

Trihexifenidil, 478 Clorhidrat de trihexifenidil, 592-594 Agenţi de contrast triiodaţi, 432 Trilafon. Vezi Perphenazine Trileptal. Vezi Trilizat de oxcarbamazepină. Vezi salicilat de colină

Trimegestone, 839/, 841

Trimeprazină, 740 t

tartrat de trimeprazină, 752

Trimetafan, 559, 598

trimetafan camforsulfonat, 598

Camsilat de trimetafan, 595, 599 Trimetoprim, 110-111, 220, 235, 239

metabolismul, 70, 72

Trimeton. Vezi maleat de feniramină

Trimetrexat, 380/, 383 Trimipramină maleat, 512 Trimpex. Vezi Trimetoprim

Tripelenamină, 740 t

conjugarea lui, 90-91

Citrat de tripelenamină, 745 Clorhidrat de tripelennamină, 745 Comprimate contraceptive combinate trifazice, 842t-843t, 844

sulfa triplă, 234, 238

Triprolidină, 740t

Clorhidrat de triprolidină, 750

Triptani, 811-814, 812t, 813/

Pamoat de triptorelin, 6971, 698-699, 698/

Trisalcid. Vezi salicilat de colină

Trisenox. Vezi trioxid de arsen

Trisulfapirimidine, 237. Vezi şi Sulfonamide Vaccin antipolio oral trivalent (TOPV), 169

TRK-820, 781, 782/

TRMA. Vezi Anemia megaloblastică sensibilă la tiamină Trobicin. Vezi Spectinomicin clorhidrat Troglitazone, 681, 682/

Troleandomicină, 313

Acid tropical, 585, 587 Tropicamidă, 16, 568, 593-594 Tropină, structura lui, 582, 584-585, 587 Clorura de trospium, 591

Tripanosomiaza, 221, 224

Tripsină cristalizată, 888-889, 888t

TS. Vezi timidilat sintetaza

TSH. Vezi Hormon de stimulare tiroidiană Tuberculoză, terapie medicamentoasă pentru, 214-220 Vaccin antituberculos, 172-173 Calea tuberohipofizară, 472, 473/ d-Tubocurarine, 559, 581, 600-601 Tubocurarine chloride, 30560000-601

Factorul de necroză tumorală, recombinant, 142

Tussionex. Vezi hidrocodonă

Somn crepuscular, 587

TXT. Vezi Docetaxel

Tygacil. Vezi Tigeciclina

Tykerb. Vezi ditozilat de lapatinib

Tylenol. Vezi acetaminofen Tylenol 3. Vezi acetaminofen diabet de tip 1, 667, 900, diabet de tip 2, 667, 900

Tirocidină, 258 L-tirozină, 471, 472/

Tirotricină, 319-320

Tyzine. Vezi Tetrahidrozolină

U

Ubichinonă, 222

Colita ulcerativa, sulfonamide pentru, 238-239

Ultiva. Vezi Remifentanil

Ultradol. Vezi Etodolac

Insulină ultralente, 668, 901, 901t-902t

Ultram. Vezi Tramadol Ultrasunete

substanţe de contrast pentru, 413, 440

descrierea, 440, 440/

Kit UltraTag RBC. Vezi celule roşii din tehneţiu (99mTc).

Ultravist. Vezi lopromidă Unasyn. Vezi Sulbactam-ampicillin Uncoating, of virus, 333-335 Undecylenic acid, 194-195 Unipen. Vezi Nafcilină sodică Unoprostone, 878

Uracil, 40, 40/

urecolină. Vezi clorură de betancol

Acid uric, 809-811, 809/-810/ Agenţi uricozuric, 811

Uridină, 376/ Analgezice urinare, 214 Urina, sulfanilamide şi, 234 Uriton. Vezi Methenamine

Urokinaza, 889 Urotropină. Vezi Methenamine Uroxatral. Vezi Alfuzosin Sângerare uterină, progestative pentru, 839

V

Vaccinuri, 165-168

adjuvanţi şi, 176-177

dozare, 167

pentru virusul imunodeficienţei umane, 347

pentru malarie, 245, 255

antigeni noi pentru, 176-177

tehnologii noi

tehnologie adjuvantă, 174-177

acid nucleic, 177-178

principii farmaceutice ale, 167 producţie de, 166-167, 167/ recombinant, 145-146, 146t depozitare şi manipulare, 167-168 tipuri de, 167 utilizare, 167-168

virale, 168-172, 330-331, 333

VADD. Vezi Tulburări de deficit de vitamina A Vaginită, atrofică, HRT pentru, 846 Vagistat. Vezi Tioconazol

Valaciclovir clorhidrat, 341 Valepotriat, 972, 972/ Acid valerenic, 972, 972/ Valeriană, 972, 972/ Valium. Vezi Diazepam Acid valproic, 491-495, 495/ Valrocemid, 495, 495/ Valrubicin, 385, 385/, 389 Valsartan, 614

Valstar. Vezi Valrubicin

Valtrex. Vezi clorhidrat de Valaciclovir Vancenase. Vezi dipropionat de beclometazonă Vanceril. Vezi dipropionat de beclometazonă Vancocin. Vezi clorhidrat de vancomicină Vancoled. Vezi clorhidrat de vancomicină clorhidrat de vancomicină, 260t, 315-316

clindamicină şi, 314-315 forţele van der Waals, 26

alcooli şi, 181

dorzolamidă, 34-35, 35/ suprafeţe van der Waals, 35, 35/ Acid vanililmandelic (VMA), 523 Vanoxid. Vezi peroxid de benzoil hidrus Vanquish. Vezi Acetaminofen Vansil. Vezi Oxamniquine Vantas. Vezi Histrelin acetat Vantin. Vezi Cefpodoxima proxetil Vardenafil, 11, 11/ Vardenafil clorhidrat, 644 Comprimate contraceptive combinate variabile, 842t-843t, 844

Vascor. vezi Bepridil clorhidrat Teoria vasculară, a migrenelor, 812 Vasoactive intestinal peptide (VIP), 904 Vasoconstrictoare, în anestezice locale, 724-725 Vasodilatatoare, 617-629, 618/-619/, 620t, 623/antihipertensive, 620t, 623/623, antihipertensive 642-643, 643/ agenţi antitrombotici, 627-629

antagonişti de calciu, 622-627, 622/-625/, 623t metabolismul, 619-620, 620t

metabolismul miocardic şi, 618, 618/ nitrovazodilatatoare, 618-622, 619/, 620t blocante ale canalelor de sodiu, 627

Vasopresină, 607, 895-896, 896t Vasopresină injectabilă, 896, 896t Vasopresină tanat, 896, 896t

Vasoprost. Vezi Prostaglandin E1 ciclodextrină Vasotec. Vezi maleat de enalapril

Vasoxil. Vezi Metoxamină

V-Cillin. Vezi Penicilina V

VCR. Vezi sulfat de vincristină

VDRE-uri. A se vedea elementele de răspuns la vitamina D VDR. Vezi Receptorii de vitamina D

Vectori, pentru ADN recombinant, 124-126, 125/Vectrin. Vezi clorhidrat de minociclină Bromură de vecuroniu, 602, 604

Velban. Vezi sulfat de vinblastină

Velcade. Vezi Bortezomib

Velosef. Vezi Cephradine

Velsar. Vezi sulfat de vinblastină

Venlafaxină, 514

Venoms, 884-885

Ventavis. Vezi Iloprost

Ventolin. Vezi Salbutamol

Vepesid. Vezi Etoposid

Veracilină. Vezi Dicloxacilină sodică

Veramyst. Vezi Fluticazonă 17a-furoat Verapamil, 31/

ca antiaritmic, 637

ca vasodilatator, 623-624, 623t

Parametrii steric multidimensionali ai Verloop, 20 Verluma Kit. Vezi Nofetumomab merpentan Vermox. Vezi Mebendazol

Verongamine, 774/

Verstran. Vezi Prazepam

Lipoproteină cu densitate foarte mică, 647-649, 649t Vesanoid. Vezi Tretinoin

Vesicare. Vezi succinat de solifenacin

Vesprin. Vezi VGCC clorhidrat de trifluprom azină. Consultaţi VGPC-uri cu canale de calciu dependente de tensiune. Vezi VGSC-uri cu canale de potasiu dependente de tensiune. Vezi Canale de sodiu dependente de tensiune vHTS. Consultaţi Screening virtual de mare debit Viadur. Vezi acetat de leuprolidă Viagra. Vezi citrat de sildenafil

Vibramicină. Vezi doxiciclină

Vicodin. Vezi Acetaminofen; Hidrocodonă Victoza. Vezi Liraglutide

Vidarabine. Vezi Adenine arabinoside Videx. Vezi Didanozină

Vigabatrin, 493, 501, 501/ Vildagliptin, 692-693, 694/ Vinblastine, 972, 973/

Sulfat de vinblastină, 396-397, 396/ Vinca alcaloizi, 396-398, 396/, 972 Vincristină, 972, 973/

Sulfat de vincristină, 396-398, 396/

Ditartrat de vinorelbină, 396, 396/, 398 Clorura de vinil, metabolismul, 54, 56

Vioform. Vezi Clioquinol

Viomicin, 219

Vioxx. Vezi Rofecoxib

VIP. Vezi Peptida intestinală vasoactivă

Vira-A. Vezi Adenina arabinozidă

Viracept. Vezi Nelfinavir

Infecţie virală

dimensiunea exploziei în, 330 chimioprofilaxie, 331, 333, 336 coreceptori în, 334 endocitoză în, 334 imunizare pentru, 331, 333 interferoni şi, 337-338, 338/-339/ nucleozide în stadiul antimetaboliţi, 3346, 3346, antimetaboliţi 346 nucleozidici 333-336, 334/

Vaccinuri virale, 168-172

Viramune. Vezi Nevirapină

Virion, 336

Viroptic. Vezi Trifluridină

Screening virtual de mare debit (vHTS), 25 Virus. Vezi şi Infecţie virală

biochimia, 330

înmugurire a, 336 clasificarea, 330-331, 331t-332t ADN, 331, 331t-332t, 335 oncogen, 335

ARN, 331, 331t-332t, 335 transcrierea şi translaţia, 333, 335 neacoperirea, 333-335 vaccinări pentru, 330-331, 333

Visine. Vezi Tetrahidrozolină

Visipaque. Vezi Iodixanol

Visken. Vezi Pindolol

surse ale, 948 utilizări terapeutice ale, 949, 951

Vitamina B12, 951-954 biochimia, 953, 953/ chimia, 952, 952/ deficienţe de, 953-954 aportul alimentar de, 917t-918t, 951-952 descoperirea, 951 produse de hipervitaminoza, 54954954 surse de, 951-952 utilizare terapeutică a, 953-954

Vitamina C, 954-956 biochimia, 955, 955t, 956/ chimia, 954, 954/ aportul alimentar, 917t-918t, 954 descoperirea, 954 hipervitaminoza, 955 cinetica, 5,9595/ produse din 954-956 955-956, 956/ surse de, 954 utilizări terapeutice ale, 955

Vitamina D, 917-923 biochimia, 925-926 în sănătatea oaselor, 915 în sănătatea oaselor şi, 706 în chimia, 923 în deficienţe, 926 aportul alimentar, 917t-918t, 923 în descoperirea, 923 produse hipervitaminoze, 2-929, 923 927, 927t, 928/ surse de, 923 utilizări terapeutice ale, 926-927

Receptori de vitamina D (VDR), 925-926

Elemente de răspuns la vitamina D (VDRE), 925 Vitamina E, 927-931

biochimia, 929-931, 930/ chimia, 928-929, 929/ deficienţe ale, 931 aportul alimentar, 917t-918t, 927 hipervitaminoza, 931 cinetica, 929, 929/ surse de 929, 929/ produse din utilizări terapeutice ale, 931, 931/

Vitamina K, 932-935 biochimia, 933-934, 933/-934/ în coagularea sângelui, 655-657, 656/ în sănătatea oaselor, 915 chimia, 932, 932/ deficienţe de, 934 aportul alimentar de, 932/ deficienţe de, 934 aportul alimentar, 932 hipervitaminoza, 935 cinetica, 932-933 produse, 935 surse de, 932 utilizări terapeutice ale, 935

Sângerare cu deficit de vitamina K (VKDB), 935 Inhibitori de vitamina K, 657

Vivactil. Vezi Protriptilină clorhidrat Viviant. Vezi Bazedoxifen

Vivitrol. Vezi Naltrexona

VKDB. Vezi VLB sângerare prin deficit de vitamina K. Vezi sulfat de vinblastină

VM-26. Vezi Teniposide

VMA. Vezi Acid vanilylmandelic VNB. Vezi Vinorelbin ditartrat Voglibose, 687-688, 687/-688/ Canale de calciu dependente de tensiune (VGCC), anticonvulsivante şi, 492-493

Canale ionice dependente de tensiune, anticonvulsivante şi, 492-493

Canale de potasiu dependente de tensiune (VGPC), anticonvulsivante şi, 493

Canale de sodiu dependente de tensiune (VGSC), 720, 721/-722/

anticonvulsivante şi, 492, 492/ anestezicul local se leagă de, 720, 721/-722/, 722-723, 724/

Voltaren. Vezi Diclofenac

Vontrol. Vezi Difenidol Voriconazol, 205

Vorinostat, 407/, 408-409, 409/

VP-16. Vezi Etoposid

VRL. Vezi ditartrat de vinorelbină

Vumon. Vezi Teniposide

Vytorin. Vezi Ezetimibe

W

Warfarină, 656/

enantiomeri ai, 109

metabolismul, 48

R(+)-warfarină, metabolismul, 80, 82

Warfarină de potasiu, 658

Warfarină de sodiu, 658

Agenţi de contrast solubili în apă, 432

Vitamine solubile în apă, 916, 916t, 935-956

vitamina B1, 935-938

vitamina B2, 938-942

vitamina B3, 939-942

vitamina B5, 942-944

vitamina B6, 944-947

vitamina B7, 947-948

vitamina B9, 948-951

vitamina B12, 951-954

vitamina C, 954-956

WelChol. Vezi Colesevelam

Wellbutrin. Vezi Bupropion

sindromul Wernicke-Korsakoff, 938

Boala somnului din Africa de Vest, 221, 223-224

unguentul lui Whitfield, 195

Wilpowr. Vezi clorhidrat de fentermină

Scara analgezică a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, 777, 777/

Vindecarea rănilor, antiseptice şi, 180-181

Wyamycin S. Vezi Stearatul de eritromicină

Wycilin. Vezi Penicilina G procainã

Wydase. Vezi Hialuronidază pentru injecţie

Wytensin. Vezi Guanabenz; Acetat de Guanabenz

X

Xalatan. Vezi Latanoprost

Xanax. Vezi Alprazolam

Xantin oxidaza (XO), 78, 379

Inhibitori ai xantinei oxidazei, 811

Xeloda. Vezi Capecitabină

Xenobiotice, 43

Xenon, 712t, 716

Xenon (133Xe) gaz, 430

Produse radiofarmaceutice cu xenon, 430

Xigris. Vezi Drotrecogin alfa

XO. Vezi Xantin oxidaza

Xopenex. Vezi Levalbuterol

Raze X, 413, 417

producţie de, 430, 431/

Xilocainã. Vezi clorhidrat de lidocainã

Xilometazolină, 537

Xyzal. Vezi diclorhidrat de levocetirizină

Y

Yocon. Vezi Yohimbine

Yodoxin. Vezi Iodoquinol

Yohimbine, 548-549

Yomesan. Vezi Niclosamid

Yutopar. Vezi Ritodrine

Z

Zaditor. Vezi soluţia oftalmică de fumarat de ketotifen Zalcitabină, 344345

Zaleplon, 451-452

Zanaflex. Vezi Tizanidină

Zanamivir, 336-337

Zanosar. Vezi Streptozocin

Zantac. Vezi Ranitidină

Zarontin. Vezi Etosuximidă

ZD1839. Vezi Gefitinib

Zebeta. Vezi Bisoprolol

Zefazone. Vezi Cefmetazol sodic

Zenapax. Vezi Daclizumab

Zentel. Vezi Albendazol

Zephiran. Vezi clorură de alchilbenzildimetilamoniu

Zerit. Vezi Stavudine

Zestril. Vezi Lisinopril

Zetia. Vezi Ezetimibe

Zevalin. Vezi Ibritumomab tiuxetan

Zidovudină, 344

Zinacef. Vezi Cefuroxima de sodiu

Caprilat de zinc, 194

Propionat de zinc, 194

Ziprasidonă, 466/, 467, 483t, 487, 487/

Zitromax. Vezi Azitromicină

Zocor. Vezi Simvastatina

Zoladex. Vezi Toserelin acetat

Acid zoledronic, 707t, 708

Zolinza. Vezi Vorinostat

Zolmitriptan, 812-814, 812t, 813/

Zoloft. Vezi Sertralina

Zolpidem, 451

Zomepirac, 799/

Zometa. Vezi Acid zoledronic

Zomig. Vezi Zolmitriptan Zomig-ZMT. Vezi Zolmitriptan Zonegran. Vezi Zonisamidă

Zonisamidă, 499/, 500

Zopiclone, 451

Zosyn. Vezi Tazobactam-piperacilină